THESIS LEIDEN 1917

ELECTROCARDIOGRAPHISCH ONDERZOEK

NAAR DE

WERKING VAN ACONITINE OP HET HART.

MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

G. A. TH. DASBACH.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/electrocardiogra0000gust

ELECTROCARDIOGRAPHISCH ONDERZOEK

NAAR DE

WERKING VAN ACONITINE OP HET HART.

BOEK- EN STEENDRUKKERIJ EDUARD IJDO. — LEIDEN.

ELECTROCARDIOGRAPHISCH ONDERZOEK

NAAR DE

WERKING VAN ACONITINE OP HET HART.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE LEIDEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

DR. G. KALFF,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE,

VOOR DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN

OP

Zaterdag 6 October 1917, des namiddags te 3 uur

DOOR

GUSTAV ADOLPH THEODOR DASBACH,

Arts te Hoogezand,

GEBOREN TE ROTTERDAM.

LEIDEN. — EDUARD IJDO. — 1917.

AAN MIJNE VROUW

Bij de voltooiing van dit Proefschrift is het mij een aangename plicht, U, Hoogleeraren der Medische en Philosophische Faculteiten aan de Leidsche Universiteit, mijn dank te betuigen voor het onderwijs, dat ik van U mocht genieten.

In het bijzonder U, Hooggeleerde Einthoven, *Hooggeachte Promotor, ben ik veel verschuldigd. In de eerste plaats voor alles wat ik van U mocht leeren in de jaren van mijn assistentschap bij de Physiologie, en verder in het bijzonder voor den voortdurenden steun en de voorlichting, mij verleend bij het bewerken van dit Proefschrift. Wanneer dan ook de omstandigheden het verschijnen hiervan herhaaldelijk hebben doen uitstellen, — aan Uwe hulp en aansporing heeft het waarlijk niet ontbroken.*

Gaarne maak ik van de geboden gelegenheid gebruik mijn dank te betuigen aan allen, die mij bij het nemen der noodige proeven geholpen hebben, in het bijzonder aan Dr. G. Fahr, *die mij met opoffering van veel tijd en geduld zoo vaak ter zijde stond.*

Aan het personeel van het Physiologisch Laboratorium komt een woord van lof en dank toe voor de vele technische hulp, van hen genoten.

Tot slot moge een woord van dank niet ontbreken aan allen, die tijdens mijn assistentschap aan het Wilhelmina-Gasthuis te Amsterdam, hebben bijgedragen tot vermeerdering van mijn kennis.

Vooral denk ik hierbij aan U, ZeerGeleerde Kuiper, *hooggeachte Directeur, verder aan de Chefs, onder welke ik werkzaam zijn mocht en — last, but not least — aan U, mijn mede-assistenten. Veel heb ik in onze onderlinge gesprekken van U geleerd, veel van het vroeger geleerde pas omgezet in parate kennis bij de bespreking met U. Dat het U allen welga, is mijn oprechte wensch.*

INHOUD.

Bladz.

I. Historische inleiding 1

II. Methode van onderzoek 10

III. De normale krommen 24

IV. Algemeen overzicht van den gang der vergiftiging . . 28

V. Aconitine en vaguswerking 32

VI. Voorbeelden van zwakke vergiftiging 43

VII. Opmerkingen over den vorm der krommen in verband met de kracht der hartscontractie 47

VIII. De grootte der polsgolf 51

IX. Dissociatie tusschen voorkamer- en kamercontractie . 55

X. Kan de prikkel in den atrioventriculairen verbindingsbundel van de kamers naar de voorkamers worden geleid, zoodat de normale slagorde in het hart wordt omgekeerd? 58

XI. Pulsus alternans 67

XII. Slotbeschouwingen 82

Bij de platen 86

Stellingen 89

I. Historische inleiding.

Reeds lang is aconitine bekend als een zwaar vergif voor het hart. Hoewel de verschijnselen der aconitinewerking op het hart en de daarbij optredende allorhythmieën herhaaldelijk onderzocht zijn, is tot nu toe een electrocardiographisch onderzoek niet verricht. Deze leemte te vullen, en daarbij te trachten, de door aconitine teweeggebrachte allorhythmieën te analyseeren, was het doel van dit onderzoek.

Aconitine is een alkaloïde, dat uit de wortelknollen van Aconitum napellus, een tot de familie der Ranunculaceeën behoorende plant, bereid wordt. De chemische formule is $C_{34}H_{47}NO_{11}$. Andere aconietsoorten bevatten verwante alkaloïden, zooals pseudaconitine en japaconitine.

Reeds in den tijd der Romeinen waren de herba aconiti, de gedroogde stengels en bladeren der plant, bekend en berucht om hun vergiftigheid. Plinius noemt ze „omnium venenorum ocissimum". In het bijgeloof der middeleeuwen schijnen ze een van de middelen geweest te zijn, waardoor bij het Godsgericht schuld of onschuld van den beklaagde moest blijken. In 1762 beval Störck ze in de therapie aan, en zoo werden de herba en tinctura aconiti in de tweede helft der 18de en de eerste helft der 19de eeuw tegen neuralgische en rheumatische pijnen aangewend. Later verdwenen deze middelen echter weer uit den artsenijschat, toen de onstandvastigheid in

toxicologisch opzicht gebleken was, o. a. door eenige betreurenswaardige vergiftigingsgevallen.

Omstreeks 1825 werd uit Aconitum napellus een stof bereid, waarin men het vergiftige bestanddeel geïsoleerd meende te hebben. Deze stof werd aconitine genoemd Het is niet meer met zekerheid te zeggen, wie de ontdekker geweest is; de latere onderzoekers noemen verschillende namen. Pallas schijnt echter de eerste geweest te zijn, die een publicatie over aconitine in het licht gaf. [1])

Spoedig na de ontdekking van het aconitine bleek, dat het in verschillende landen uit de inheemsche aconietplanten bereid product in werking en giftigheid verschilde. Men onderscheidde al spoedig een Fransch, Duitsch en Engelsch aconitine. Ook het uit dezelfde inheemsche aconietsoort volgens dezelfde methode gewonnen aconitine vertoonde niet steeds gelijke eigenschappen.

Hoewel door de gestadig verbeterde chemische methoden de alkaloïden thans in een belangrijk zuiverder toestand verkregen kunnen worden dan een halve eeuw geleden, is men er zelfs nu nog niet in geslaagd, aconitine tot een in physisch, chemisch, en toxicologisch constante stof te maken. Daar het product der verschillende fabrieken dus niet identisch is, is het bij elk onderzoek noodzakelijk, de bron van herkomst op te geven; een opgave, die helaas door de meeste onderzoekers verzuimd is.

Voor zoover ik in de literatuur heb kunnen nagaan, is Headland de eerste geweest, die iets over de werking van aconitine op het hart vermeldt.

Op het onderzoek van Headland volgde dat van

[1]) Journal de chimie médicale 1823, I.

Schroff, onder wiens leiding Heinrich en Dworzak proeven op zichzelf met aconitine genomen hebben. De onderzoekingen der oudere schrijvers hebben echter tegenwoordig nog slechts historische waarde. De methoden, welke zij tot hun beschikking hadden, zijn in vergelijking met de tegenwoordige zoo primitief, dat hun resultaten door de latere onderzoekers in alle opzichten werden verbeterd en uitgebreid. Wij behoeven dus de eerste publicaties over de werking van aconitine op het hart niet te refereeren, doch zullen ons bepalen tot het noemen van de namen der schrijvers:

Van Praag, Achscharumow, Böhm, Giulini, Wartmann en Rosendahl.

Uit den lateren tijd zijn een drietal uitvoeriger publicaties over ons onderwerp verschenen Als eerste vermelden wij het onderzoek van Cash en Dunstan[1]) over de pharmacologie van aconitine en eenige zijner derivaten; wij zullen slechts een overzicht geven over dat gedeelte der publicatie, waarin over de werkingen van aconitine op het zoogdierenhart gesproken wordt.

Cash en Dunstan spoten waterige oplossingen van hydrobromas aconitini bij katten onderhuids in. Zij gebruikten twee oplossingen; de eene bevatte 2.5 mg vergif per cm^3; de andere 0.25 mg. Als narcoticum gebruikten zij aether. Om zoo noodig kunstmatige ademhaling te kunnen toepassen, verrichtten zij bij al hun proefdieren tracheotomie. Na de carotis blootgelegd te hebben, verbonden zij deze aan een kwikmanometer en registreerden zoo den bloedsdruk. De werking van het hart gingen zij na door een draad te slaan zoowel door

[1]) Cash and Dunstan: On the pharmacology of aconitine, etc. Philosoph. Trans. of the Royal Soc. London, 1898. Vol. 190 B, p. 239.

den wand van een der voorkamers als van een der kamers. Deze draden werden met tambours verbonden, vanwaar de uitslag door luchttransport op registreertrommels werd overgebracht.

Hun resultaten komen op het volgende neer. Na een onbeteekenende polsversnelling treedt een polsverlangzaming op van 10—20 % van het aantal polsslagen. Tegelijk daalt de bloedsdruk. Daarna treden belangrijke bloedsdrukschommelingen op bij een zeer onregelmatige hartswerking. Beide afdeelingen zoowel de voorkamers als de kamers kloppen onregelmatig; in beide treden extrasystolen op, doch de prikkel wordt nog regelmatig van voorkamer naar kamer voortgeleid Op dit stadium volgt totale dissociatie, waarbij de kamer soms twee of drie maal zoo frequent klopt als de voorkamer. Frequentie en rhythmus veranderen elk oogenblik. Zoo nu en dan is de hartswerking echter voor korten tijd weer geheel regelmatig. Eenmaal leek het hun alsof de voorkamercontractie een gevolg was van de kamercontractie, m a.w. alsof de prikkel in tegengestelde richting den bundel van His doorloopen had. Kort voor den definitieven stilstand van het hart treedt in de kamer delirium op. Het atrium blijft regelmatig kloppen. In het eerste stadium der vergiftiging wordt de vagus centraal geprikkeld, in de latere stadia wordt hij peripheer verlamd.

Matthews[1]) kwam tot het resultaat, dat men bij de aconitine-vergiftiging twee stadia kan onderscheiden. In het eerste stadium wordt de hartslag sterk verlangzaamd; soms treedt partieel of totaal hartblock op tusschen atrium en ventrikel. Bij sommige proeven stond

[1]) Matthews: A study of the action of aconitine, etc. Journal of experimental medicine. 1897, II, p. 593.

de voorkamer zelfs een tijdlang geheel stil. Doorsnijden van den vagus of injectie van atropine voorkomt of onderbreekt dit stadium, waardoor vagusprikkeling als de oorzaak evident is.

Heeft men ± 0,25 mg aconitine toegediend, dan treedt plotseling het tweede stadium op. Dit is gekenmerkt doordat allerlei onregelmatigheden de normale hartswerking onderbreken. Periodes van snelleren hartsslag van zeer verschillenden duur wisselen af met periodes van lagere frequentie. Afwisselend kunnen krachtigere en zwakkere contracties optreden, waarbij de zwakkere niet altijd op hetzelfde tijdstip tusschen twee krachtigere invallen. In de polskromme zijn ze dikwijls nauwelijks te zien. Soms contraheeren de voorkamers zich vaker dan de kamers; dan weer is het aantal contracties van de ventrikels tweemaal zoo groot als dat van de voorkamers. Dikwijls treedt dissociatie op. Ten slotte dilateert de kamer zich meer en meer, de systolen worden onregelmatig, in vorm en kracht uiteenloopend, de frequentie neemt steeds toe, en delirium cordis treedt op. Soms is hieraan fibrillatie van de voorkamers vooraf gegaan, soms blijven deze nog een tijdlang doorkloppen. Van te voren is niet te zeggen welke onregelmatigheden zullen optreden Gedurende het tweede tijdperk verandert de bloedsdruk naar gelang van den toestand van het hart.

Matthews werkte met aconitine van Boehringer & Söhne en Schuchart, dat hij oploste met eenige druppels verdund zoutzuur, en intraveneus inspoot bij honden. Voor de narcose gebruikte hij morphine en acetonchloroform De hartswerking ging hij na met behulp van twee myocardiographen van Roy-Adami, gewijzigd door Cushny, waarvan een aan de voorkamer,

de ander aan de kamer bevestigd werd, terwijl de uitslagen der wijzers op beroet papier werden geregistreerd.

Matthews wijst erop, dat soortgelijke onregelmatigheden als door aconitine, ook kunnen voorkomen na injectie van andere vergiften en na electrische prikkeling van het blootgelegde hart. De verklaring zoekt hij in een verhoogde prikkelbaarheid zoowel van het atrium als van den ventrikel. Is de prikkelbaarheid der voorkamer sterker verhoogd dan die van de kamer, dan zullen idio-auriculaire contracties afwisselen met sino-auriculaire. Beide worden voortgeleid naar de kamer, doch de laatste zijn krachtiger dan de eerste. Is de prikkelbaarheid van het atrium door uitputting weer wat minder geworden, dan treden alleen sino-auriculaire contracties op, en de frequentie wordt geringer. Is echter de prikkelbaarheid van de kamer sterker verhoogd dan die van de voorkamer, dan zullen idioventriculaire systolen naast atrioventriculaire optreden. Wordt echter de prikkelbaarheid van de kamer nog meer verhoogd, dan treden alleen idioventriculaire contracties op. Is dan de bundel van His nog doorgankelijk voor prikkels, dan kan het atrium de frequentie van den ventrikel aannemen en is de slagorde van het hart dus omgekeerd, daar de prikkels in omgekeerde richting door den bundel van His geleid worden

Cushny [1]) herhaalde het onderzoek van Matthews later, doch experimenteerde alleen met honden, welker vagi waren doorgesneden, daar het hem alleen om de onregelmatigheden te doen was, die door de directe werking van aconitine op het hart veroorzaakt werden.

[1]) Cushny: The irregularities of the mammalian heart observed under aconitine, etc. Heart 1909, I. p. 1.

Ook hij merkt op, dat zoowel aard als volgorde der optredende arhythmieën zeer uiteen kan loopen. Hij onderscheidt ze in de volgende groepen:

1°. Omkeering der slagorde van voorkamer en kamer. Elke voorkamercontractie valt n.l. 0.08 tot 0.09 seconde na de voorafgegane kamersystole en 0.66 seconde vóór de volgende kamercontractie De oorzaak hiervan kan liggen òf in een sterk verlangzaamde geleiding in den bundel van His, waardoor de tijd tusschen het begin der atriumcontractie en der kamersystole toeneemt van 0.07 tot 0.66 seconde; òf men moet aannemen, dat de prikkel voor de hartscontractie in de kamer ontstaat, en in omgekeerde richting door den bundel van His loopt, zoodat de voorkamercontractie pas na de kamersystole komt. Cushny verklaart zich voor de laatste opvatting, op grond van het feit, dat veranderingen in frequentie van de kamer trouw door het atrium worden gevolgd.

2°. Verlangzaamde geleiding door den bundel van His en hartblok. Tweemaal zag Cushny totale dissociatie van kamer en voorkamer.

3°. Zeer dikwijls ziet men veranderingen in de kracht der contracties Soms ontstaat pulsus alternans. Het verschil in hoogte tusschen de grootere en de kleinere polsen kan daarbij aanzienlijk zijn. Ook kan het voorkomen, dat de zwakkere systolen in het geheel geen polsgolf kunnen opwekken. De alternatie was soms ook aan de voorkamercontracties te zien. Als aanleidende oorzaak voor het optreden van pulsus alternans geeft Cushny plotselinge stijging van de frequentie op; soms zag hij het verschijnsel na een onregelmatigheid, b.v. na eenige extrasystolen

4°. Pulsus bigeminus treedt dikwijls op bij langzamen hartslag; zoowel in voorkamer als in kamer is de tweede

van de gepaarde systolen zwakker dan de eerste. De geleidingstijd in den bundel van His is bij de tweede langer.

5°. Abnormale geleiding van den sinusknoop naar het atrium. Soms wordt plotseling het aantal voorkamercontracties tweemaal of half zoo groot als te voren, en de kamer neemt direct dezelfde frequentie aan. (Soms is deze snellere hartswerking de aanleiding voor het optreden van pulsus alternans.) De oorzaak hiervan zou kunnen liggen in een verandering van de prikkelbaarheid van den pace-maker van het hart. Maar, merkt Cushny op, dan zou men een geleidelijken overgang van de oude tot de nieuwe frequentie verwachten Of het zou kunnen, dat de prikkels niet meer van den pace-maker uitgingen, doch van een andere plaats in het atrium. Maar dan is het bevreemdend, dat de nieuwe frequentie juist een veelvoud van de vorige is. Ten slotte zou men een verandering in de geleiding van den pace maker naar de spiervezels van het atrium kunnen aannemen. Wordt de frequentie half zoo groot, dan zou daar dus een remming zijn opgetreden. Wordt de frequentie echter tweemaal zoo groot, dan zou men moeten aannemen, dat voor dat oogenblik slechts de helft der van den pace-maker uitgaande prikkels de spiervezels van het atrium bereikte.

Bij het vergelijken dezer publicaties vallen naast vele overeenkomsten enkele verschillen op. Bij alle drie staan de allorhythmieën van het hart op den voorgrond. Terwijl echter volgens Cushny pulsus alternans en pulsus bigeminus tot de meest gewone verschijnselen van aconitine vergiftiging behooren, worden deze polsvormen noch door Cash en Dunstan, noch door Matthews beschreven. Toch schijnt de laatste ze te

hebben waargenomen, evenwel zonder er bijzondere aandacht aan te hebben gewijd.

Verder schijnt Matthews een veel sterkere vagusprikkeling in het beginstadium der vergiftiging te hebben waargenomen dan Cash en Dunstan. Immers de laatsten geven aan, dat het aantal polsslagen met 10% tot 20% verminderde, terwijl Matthews de polsfrequentie tot op de helft, ja zelfs tot op een derde zag dalen. Wij komen hierop later nog terug.

II. Methode van onderzoek.

Gelijk uit het voorafgaande literatuuroverzicht blijkt, konden wij als uitkomst van onze proeven allorhythmieën van verschillende soort verwachten, waaronder blokhart en pulsus alternans. Deze twee noem ik in het bijzonder, daar ze van groot belang zijn voor de inrichting van onze experimenten.

Ten einde door onderlinge vergelijking van verschillende uitingen der hartwerkzaamheid deze laatste beter te leeren kennen, hebben wij behalve het E. K. G. nog den druk in de linkerkamer, den arterieelen bloedsdruk en den venapols geregistreerd. Vooral ter beoordeeling van den pulsus alternans is de onderlinge verhouding van den arterieelen bloedsdruk en den druk in de linkerkamer van belang.

Als proefdieren hebben wij honden gebruikt en wel, op enkele uitzonderingen na, groote honden van 20 kg gewicht of meer. Post mortem werd steeds sectie verricht en nagezien of het cor normaal was. Bij al onze honden was dit het geval.

Van de verschillende in den handel zijnde aconitinesoorten kozen wij hydrochloras aconitini ex aconito napello, uit de fabriek van Merck in Darmstadt. Met een 1% NaCl oplossing maakten wij hiervan een verdunning 1 : 1000. Telkens voor het gebruik werd deze op-

lossing met Ringer's vloeistof nogmaals 10-maal verdund, zoodat een aconitine-oplossing van 1 : 10.000 verkregen werd. Hiervan werd intraveneus, in de vena femoralis, ingespoten, gewoonlijk 1 cm^3 (dus 0,1 mg aconitine) tegelijk. De giftigheid der aconitine-oplossing 1 : 10.000 bleek door eenige dagen staan sterk te verminderen, die der oplossing 1 : 1000 bleef tijdens den duur onzer proeven voor zoover wij na konden gaan constant.

Als narcoticum gebruikten wij chloralose, eveneens uit de fabriek van Merck. Deze werd opgelost volgens het recept:

Chloralose	1
Chloret. natric.	1,6
Aq. dest.	200.—

en van de oplossing zooveel in de vena femoralis van het dier geinjicieerd als noodig was, d.w.z. 100 à 125 mg per kg dier. Na toediening van bovengenoemde gift liggen de dieren, wanneer ook nog kunstmatige ademhaling bij hen wordt toegepast, eenige uren lang absoluut onbeweeglijk en wij hebben onder deze omstandigheden nooit nadeel of onaangename incidenten gezien, die aan chloralose geweten moesten worden.

Voor de intraveneuze injectie bezigden wij bij de eerste proeven een spuit; al spoedig echter lieten wij de oplossing uit een buret toevloeien, waardoor de injectie veel langzamer en geleidelijker plaats heeft.

Alvorens de operatie van het proefdier nader te beschrijven, zij het geoorloofd in te gaan op de wijze, waarop wij de verschillende registraties hebben uitgevoerd.

A. De registratie van het electrocardiogram.

Deze geschiedde volgens de in het Physiologisch Laboratorium gebruikelijke methode [1]).

Indien niet anders vermeld wordt, is bij de krommen, die in dit opstel zijn weergegeven, Afleiding III toegepast (linker schouder — linker achterpoot) en stelt 1 schaaldeel langs de horizontale lijnen 0.02 seconde voor, 1 schaaldeel langs de verticale lijnen 10^{-4} Volt.

B. De registratie van den intraventriculairen druk.

Sinds Chauveau en Marey voor het eerst een buis, voorzien van een opneemtrommel langs carotis, aorta en valvulae semilunares, in het hart schoven, is reeds dikwijls de druk in den linker ventrikel met behulp van een dergelijke methode geregistreerd. Bij het paard was het gemakkelijk zulk een buis met trommel in het hart te brengen, bij kleinere dieren, bij welke het lumen der arteries nauwer is, vergenoegde men zich met het gebruik van een open catheter, die met olie goed glad gemaakt was en geheel gevuld met een vloeistof, die de stolling van het bloed vertraagde. De catheter werd door buizen, die onder uitdrijving van alle luchtbellen met dezelfde vloeistof gevuld waren, met een manometer verbonden.

Indien men slechts kortdurende registraties wenscht uit te voeren, is deze methode ook zeker voldoende.

---

[1]) Zie hierover: B. Vaandrager Verdere onderzoekingen over het Electrocardiogram; Dissertatie. Leiden 1907, en „Onderzoekingen Physiologisch Laboratorium Leiden" 2e Reeks VII.

W. Einthoven. Weiteres über das Elektrokardiogramm. Nach gemeinschaftlich mit Dr. B. Vaandrager angestellten Versuchen mitgeteilt. Pflüger's Arch. Bd. 122, p. 517, 1908.

Maar bij een eenigszins langer durende proef vermengt zich weldra bloed met de vloeistof in den catheter. Zoodra een zekere menging bereikt is, treden stolsels op, die den catheter verstoppen. Onze proeven duurden dikwijls 3 tot 4 uren, zoodat het noodzakelijk was middelen te beramen, om de stolling te voorkomen. Één van deze is reeds genoemd, n.l. het vullen van den catheter, het verbindingsstuk en de buis van den manometer met een stollingsvertragende zoutoplossing. Dat hiervoor van ettelijke zijden zoovele verschillende zouten aangeprezen worden (wij noemen slechts bicarbonas natricus, mengsels van bicarbonas en carbonas natricus, oxalas natricus, citras natricus en citras magnesicus), maakt echter reeds waarschijnlijk, dat geen van alle geheel voldoet. Bovendien is het onvermijdelijk, dat min of meer groote hoeveelheden der zoutoplossing in de bloedsbaan van het dier komen en de mogelijkheid is niet uitgesloten, dat het geheele organisme daarvan schade ondervindt, speciaal het hart, dat in de eerste plaats aan dien invloed is blootgesteld.

Een andere methode is de injectie in de bloedsbaan van het dier van stoffen, die de stolling beletten, als hirudine of pepton. Pepton kon niet worden gebruikt wegens zijn vergiftige eigenschappen. Het hirudine uit den handel is zeer kostbaar en niet altijd betrouwbaar; bereidt men zelf een extract uit bloedzuigerkoppen, dan wordt het praeparaat zeker niet goedkooper en de bereiding is zeer tijdroovend. Daarom hebben wij ook van de toepassing van dit middel afgezien.

Dan kon het doel nog bereikt worden langs een anderen weg. Men kan het dier een vierde gedeelte van de uit zijn gewicht geschatte bloedshoeveelheid aftappen, dit afgetapte bloed defibrineeren, en weer intraveneus

inspuiten. Wordt deze bewerking 6 tot 7 maal herhaald, telkens met tusschenpoozen van een half uur, dan is nagenoeg alle fibrine aan den bloedsomloop van het dier onttrokken, en bijgevolg bloedstolling onmogelijk. Dat deze methode haar nadeel heeft, behoeft geen betoog; bovendien verlengt zij den duur der proef niet onbelangrijk.

Ten slotte zijn wij er in geslaagd, een wijziging aan te brengen in de methode van Marey, waardoor deze geschikt wordt gemaakt voor het onderzoek van het hondenhart. Een dunne metalen catheter (fig. 1 A en B)

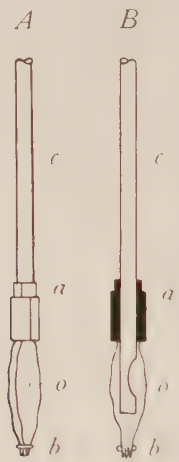


Fig. 1.
Katheter voor den linker ventrikel.

wordt aan de punt omgeven door een kleine ballon van uiterst dun caoutchouc. Ballon en catheter worden met water gevuld, en zóó ver door de linker carotis en de aorta opgeschoven, totdat de punt de valvulae semilunares passeert en in den linker ventrikel ligt. Bij dit opschuiven

moet de ballon gecollabeerd zijn, zoodat haar wand overal tegen den catheter aanligt. Bevindt zij zich in het hart, dan wordt de catheter door een dikwandige caoutchouc slang met den manometer verbonden. De slang en de manometerbuis moeten ook geheel met water gevuld zijn, alle luchtbellen moeten zorgvuldig worden uitgedreven.

Daarna wordt door een zijkraan een kleine hoeveelheid water in de manometerbuis gespoten, waardoor de ballon zich ontplooit. Rijst de druk in den ventrikel tijdens de systole, dan wordt weer wat water in den catheter teruggeperst en geeft de wijzer van den manometer een uitslag aan. De ballon dient dus alleen als tusschenlaag tusschen bloed en water; zelf heeft zij op de kromme geen invloed, want daarvoor is haar wand te dun en te weinig gespannen.

Het volumen der overige deelen van den toestel wordt door de daarin plaats grijpende drukschommelingen praktisch niet veranderd, daar de catheter uit metaal en de manometer gedeeltelijk uit metaal, gedeeltelijk uit glas is samengesteld, terwijl de caoutchoucslang, die beide verbindt, een zeer dikken en weinig rekbaren wand heeft.

Het spreekt van zelf, dat de ballon niet zóózeer mag worden opgespoten, dat zij gevaar loopt te barsten, maar van den anderen kant mag de hoeveelheid water, waarmede zij gevuld wordt, ook niet te klein zijn; anders zou haar wand tijdens het rijzen van den druk bij de systolen geheel tegen den catheterwand komen te liggen, hetgeen moet worden vermeden. De ballon moet dus juist zóóveel water bevatten, dat bij een druk, die overeenkomt met den hoogsten, welke bij de systole mag worden verwacht, het caoutchouc nog nergens tegen

den catheter aanligt. Deze hoeveelheid kan men door ijking bepalen. Bij onze proeven was 0,5 cm^3 in den regel voldoende.

Om een ballon te maken legt men een reep van het beste en dunste condoomgummi om een metaalstaaf ter dikte van den catheter en plakt de reep met rubberoplossing tot een buis samen. Deze buis wordt over de punt van den catheter geschoven, totdat zij de opening *o* (zie fig. 1) bedekt; dan wordt zij boven bij *a* en onder bij *b* afgebonden en het overtollige weggeknipt Met een dun reepje rubber en wat rubber-oplossing wordt het boveneinde op den catheter vastgeplakt; het ondereinde wordt even in de rubber-oplossing gedoopt om het luchtdicht te maken.

Blijkt bij onderzoek, dat de ballon geen lek heeft, dan schuift men voorzichtig in den catheter een dunnere buis op, die met een spuit met water wordt verbonden. Voorzichtig spuitende, en langzaam de binnenbuis terugtrekkende vult men ballon en catheter met water.

Het bepalen van de hoeveelheid water die in de ballon gebracht moet worden, als deze zich eenmaal in het hart bevindt, kan als volgt geschieden:

Een flesch met wijden hals wordt half met water gevuld. Zij is gesloten door een caoutchouc stop waarin 2 openingen zijn aangebracht. Door de eerste opening wordt de met water gevulde catheter met ballon gestoken, zoodat deze laatste tot in het water reikt. De andere opening wordt met een spuit en een kwikmanometer in verbinding gebracht en wel op zoodanige wijze, dat de druk in de flesch naar willekeur kan worden gewijzigd en steeds in absolute maat kan worden afgelezen.

Het vrije einde van den catheter wordt door den-

zelfden veermanometer afgesloten, die later bij het experiment dienst moet doen. Deze veermanometer moet hier evenals bij de dierproef door een dikwandige caoutchouc slang met den catheter verbonden zijn, terwijl men er zorg voor moet dragen, dat catheter, caoutchouc slang en manometer geheel met water gevuld zijn en geen luchtbellen bevatten. Door een zijkraan aan de buis van den veermanometer kan men de vulling van de ballon regelen. Vindt men, dat de wijzer van den veermanometer nog regelmatig uitslaat, wanneer men den druk bijv. van 18 op 20 of 25 cm Hg verhoogt, en ligt de wand der ballon dan nog niet tegen den catheterwand aan, dan is de hoeveelheid er in gebracht water de juiste. Het kwam bij onze proeven slechts zelden voor, dat er drukkingen van meer dan 20 of 25 cm Hg moesten worden geregistreerd. Het behoeft evenwel niet nader te worden uiteengezet, dat men door een doelmatige keuze van den vorm en het volumen der ballon ook in staat is, hoogere drukkingen te registreeren. Nu en dan is bij onze proeven dit laatste noodig geweest.

Als veermanometer werd een manometer volgens Fick gebruikt, die slechts in eenige onderdeelen was gewijzigd. Om een geschikte opstelling der instrumenten bij de spleet vóór de fotografische plaat mogelijk te maken, moest bijv. de wijzer van den manometer worden verlengd. Hiervoor werd een zeer licht, rond rietje genomen, dat aan de punt wat smaller was geknipt. Ofschoon de massa der bewegende deelen op deze wijze niet al te zeer werd vergroot, bleven toch de eigen trillingen van den toestel, zooals uit den vorm van onze krommen blijkt, niet altijd achterwege.

Vóórdat men den catheter in de carotis brengt, moet

hij met olie goed glad gemaakt zijn. Hem langzaam voortschuivende voelt men weldra een elastischen en kloppenden weerstand, die door de valvulae semilunares wordt veroorzaakt. Hier moet men zich met geduld en voorzichtigheid een weg „doorheentasten", en als dat gelukt is, bevindt de punt zich in het hart. Meestal gelukt de proef bij rugligging van den hond; soms hebben wij echter den reeds door Claude Bernard gegeven raad gevolgd, en het dier op zijn rechter zijde gelegd.

Ligt de punt van den catheter eenmaal in den linker ventrikel, en is de ballon met 0,5 cm^3 water gevuld, dan blijft zij meestal uren lang goed functionneeren. Wordt een enkelen keer bij het inbrengen de ballon beschadigd, b.v. door stooten tegen de valvulae semilunares, dan worden de uitslagen van den manometer reeds spoedig kleiner om ten slotte na eenige minuten geheel uit te blijven. Er moet dan een nieuwe catheter worden ingebracht.

Welke criteria heeft men bij het experiment tot zijn beschikking om uit te maken of de catheter bij het opschuiven zich al in het hart of nog vóór de valvulae semilunares bevindt? Ten eerste kan men den catheter met zijn manometer verbinden en den vorm der kromme nagaan, welke de wijzer dan schrijft. Dikwijls genoeg, bij langzamen hartslag, en zoolang de kromme nog niet atypisch is, kan men reeds aan den wijzer zien, of men met een arteriepols of met een kromme van den intraventriculairen druk te maken heeft. Is die onderscheiding op het gezicht onmogelijk, dan kan de registratie op beroet papier helpen, die echter het nadeel heeft een herhaaldelijke verplaatsing der toestellen noodig te maken.

Veel eenvoudiger en even zeker is het volgende:

Men opent één der zijkranen van de manometerbuis en let op het niveau van het water, dat zich boven dezen kraan bevindt. Indien de punt van den catheter zich in de aorta bevindt, zal alle water uit de ballon geperst worden. Daar zoowel tijdens de systole als tijdens de diastole de druk in de aorta belangrijk hooger is dan de atmospherische druk + de kolom water, die tegen den binnenwand van de ballon drukt, blijft deze laatste onafhankelijk van den hartslag zoo nauw mogelijk tegen den catheter aanliggen en er zijn geen schommelingen in het waterniveau boven den geopenden kraan merkbaar.

Bevindt zich echter de punt van den catheter in den ventrikel, dan ziet men de schommelingen duidelijk en in denzelfden rhythmus als de hartslag te voorschijn komen. Zij worden verklaard door den zeer lagen — wellicht wel negatieven — druk, die er tijdens de diastole in de linker kamer heerscht.

Heeft men den catheter te ver doorgeschoven en den hartwand doorboord, dan wordt de frequentie der schommelingen gelijk aan die der adembewegingen.

C. Het registreeren van den arterieelen bloedsdruk.

Een buis, die met een manometer van Otto Frank is verbonden, wordt in de arteria femoralis van het proefdier gebracht. Buis, verbindingsstuk en manometer zijn geheel gevuld met een verzadigde oplossing van bicarbonas natricus. Om verstoppingen door stolsels te voorkomen, wordt de canule zoo veel mogelijk aan het distole einde der arterie bevestigd, en worden alle zijtakken tusschen de canule en het ligament van Poupart zorgvuldig afgebonden. Dan wordt door de canule

bicarbonas sodae oplossing in de arterie ingespoten, opdat een zoo lang mogelijk stuk van deze ermee gevuld worde. Onder deze omstandigheden kan het uren duren, voordat er een verstopping door stolsels ontstaat.

Door het afbinden der zijtakken wordt de bloedsdruk in de a. femoralis op de plaats der canule even hoog als bij ligamant van Poupart, en de anatomische verhoudingen van de a. iliaca ext, a. iliaca communis en a. hypogastrica bij den hond wettingen het vermoeden, dat de door ons gemeten druk niet zeer veel lager is dan die der aorta bij de bifurcatie.

D. De registratie van den venapols.

Om den venapols te registreeren, gingen wij als volgt te werk. Van iets dikker caoutchouc dan voor de catheterballonnen gebruikt was, werden buizen geplakt. Met een einde werden deze $\pm$ 1 cm over een dunne glazen buis *a*, zie fig. 2, geschoven en daar vastgeplakt met een reep rubber en wat rubber-oplossing. Ongeveer 3 cm onder het einde der glasbuis werd het vrije eind *c* der rubberbuis afgebonden, buiten de ligatuur afgeknipt, en in rubber-oplossing gedoopt. De zoo gevormde zak steekt dus $\pm$ 3 cm buiten de glasbuis uit. Schuift men een staaf als mandrijn door deze op, tot aan de punt van den zak, dan kan deze gemakkelijk in de vena jugularis worden gebracht. Daarna wordt de mandrijn teruggetrokken en de glasbuis door middel van een caoutchouc-slang aan een gewonen registreertrommel van Marey verbonden. Deze neemt dan door luchttransport de drukvariaties van den zak over.

Wij kozen steeds de linker v. jugularis. Bij de sectie vonden wij de punt van het zakje steeds dicht boven

het rechter atrium, het einde der glazen buis in de vena cava superior. Stolsels hadden zich nooit op glasbuis of zakje afgezet.

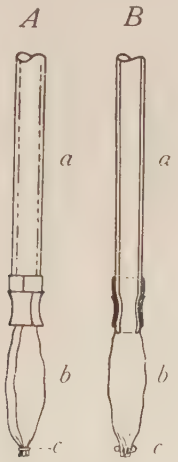


Fig. 2.
Katheter voor de vena cava.

Meestal gelukt de registratie van den venapols op deze wijze bevredigend, zelfs al is de hartswerking in vrij belangrijke mate verzwakt. Intusschen mag niet verzwegen worden, dat wij niet altijd succes gehad hebben. Dit moet hoofdzakelijk worden toegeschreven aan de omstandigheid, dat de wand van het zakje zeer gemakkelijk wordt samengedrukt. Ontbreekt in het buizenstelsel en in den registreertrommel de noodige tegendruk, om den zak geopend te houden, dan worden bewegingen van den hefboom kleiner om spoedig geheel uit te blijven. Zoo wordt het verklaard, dat sommige photogrammen uit een aaneengesloten reeks van opnamen excursieve golven vertoonen, terwijl in andere de geregi-

streerde lijn zoo goed als recht is. En dat wel, zonder dat uit het electrocardiogram of uit de krommen van den arterieelen bloedsdruk of den intraventriculairen druk eenige verandering der hartswerking blijkt, en zonder dat de houding van den hond of de ligging der glazen buis was veranderd.

Nu volge een verslag van de operatie, waaraan de proefdieren voor het experiment onderworpen moesten worden.

Onder inleidende chloroformnarcose wordt de benoodigde hoeveelheid chloralose oplossing in de rechter v. femoralis ingespoten. Hierop wordt tracheotomie gedaan en kunstmatige ademhaling toegepast. De rechter a. femoralis wordt over zoo groot mogelijken afstand blootgelegd en alle zichtbare zijtakken zorgvuldig afgebonden. De linker carotis wordt onderbonden, de catheter met olie glad gemaakt, ingebracht en doorgeschoven tot in het hart. Nadat op de reeds beschreven wijze gecontroleerd is, of zij de valv. semilunares gepasseerd is, wordt de ballon met 0.5 cm^3 water gevuld. Daarop wordt de buis voor den venapols in de v. jugularis ext. sin. gebracht en met haar registreertrommel verbonden. Ten slotte wordt de a. femoralis met den bloedsdrukmeter van Frank verbonden en worden de electroden aangelegd.

Alle krommen werden fotografisch geregistreerd. Als regel werd een plaat genomen vóór de inspuiting van aconitine, terwijl daarna het vergif, in kleine doses tegelijk, intraveneus werd ingebracht, en nieuwe opnamen volgden.

Om den intraventriculairen druk en den arterieelen bloedsdruk in absolute maat te bepalen, werden na den dood van den hond eenige ijkingskrommen geschreven. De veermanometers van Fick en Frank werden te

dien einde aan een spuit en een kwikmanometer verbonden, waardoor de druk naar wensch kon worden verhoogd en tegelijk direct in millimeters kwik kon worden afgelezen.

Om de nullijnen te bepalen werd de a. femoralis doorgeknipt, het hart geopend en de ballon van den hartcatheter vernietigd. Nu en dan waren gedurende het experiment geringe verschuivingen van de manometers niet geheel te vermijden, waardoor bij sommige proeven de hoogte der nullijnen eenigszins onzeker werd.

III. De normale krommen.

Wij geven hier een korte beschouwing over de krommen in het algemeen aan de hand van een bepaald photogram. Afwijkingen zullen te harer plaatse besproken worden. Als voorbeeld kiezen wij Pl. I, fig. 1. Zij betreft een hond, wien alleen chloralose, nog geen aconitine is ingespoten. Gelijk op alle platen, stelt de bovenste kromme den intraventriculairen druk voor, daaronder komt de arterieele bloedsdruk; in de derde plaats het electrocardiogram; de onderste kromme is die van den venapols.

Het electrocardiogram in Pl. I, fig. 1 geeft tot bijzondere opmerkingen geen aanleiding. Het is een normaal honden-electrocardiogram. Top T is negatief, wat bij honden bij afleiding III niets ongewoons is.

Bij de bepaling van de tijdsverhoudingen der verschillende krommen onderling gaan wij steeds uit van het E. K. G., daar, zooals thans algemeen erkend wordt, deze kromme voor het beoogde doel de beste vergelijkingsbasis oplevert.

De kromme van den intraventriculairen druk, het „kamermechanogram", vertoont als uitdrukking der kamersystolen uitslagen, welker grootste hoogte 10.5 mm bedraagt. Nadat de wijzer snel omhoog is gegaan (in 0.06 seconden bereikt de druk zijn maximum), zien we hem langzamer dalen. De dalende lijn wordt door een kleine verheffing onderbroken, waardoor er min of meer

een plateau gevormd wordt. Daarna begint de diastole en daalt de druk snel. Als de wijzer bijna den nulstand bereikt heeft, treedt in de dalende lijn een knik op, de uiting van de sluiting der valv. semilunares.

Tusschen de verschillende systolische verheffingen zien wij kleinere uitslagen van den wijzer, nog niet ten volle 1 mm hoog. Men zou bij oppervlakkige beschouwing wel geneigd zijn, deze uitslagen te verklaren als te zijn veroorzaakt door de voorkamercontracties, en aldus een analogie te zoeken tusschen onze krommen en de klassieke cardiogrammen van Marey. Maar wij willen hier dadelijk op den voorgrond stellen, dat de door ons gebruikte registreerinrichtingen niet in staat waren, snelle drukschommelingen nauwkeurig weer te geven. Kleine, kort durende verheffingen werden in 't geheel niet geregistreerd, terwijl anderzijds de eigen trillingen der toestellen, — zooals boven, op bl. 17 reeds is vermeld — dikwijls niet konden worden vermeden.

Vergelijken wij de tijdsverhoudingen der verschillende toppen in de hier genoemde figuur 1 Pl. I met die in een aantal soortgelijke, door ons vervaardigde krommen, dan worden wij er toe gebracht, er van af te zien aan de kleine verheffingen, die in het ventrikelmechanogram tusschen de systolische kamerdrukuitslagen in zijn gelegen, een bepaalde physiologische beteekenis toe te kennen. Het komt ons het waarschijnlijkst voor, dat wij hier slechts met een natrilling van den manometer hebben te doen.

Het is ook deze traagheid van den manometer, die ons belet, het tijdsverschil tusschen het begin van het kamer-E. G. en het begin van het mechanocardiogram met alle gewenschte nauwkeurigheid te meten. De lijn van het mechanogram verheft zich daartoe niet steil

genoeg. Toch kan men bij ruwe meting wel aangeven, dat in onze krommen het mechanogram ongeveer 2 of 3 schaaldeelen, d. i. 0.04 of 0.06 sec. na het kamer-E.G. te voorschijn komt.

Over de kromme van den arterieelen bloedsdruk kunnen wij kort zijn. Vermelden wij alleen, dat het begin van den polsslag 8 schaaldeelen, d.i. 0.16 seconden na het begin van top Q in het electrocardiogram, en ongeveer 6 schaaldeelen of 0.12 seconden na het begin van het kamermechanogram komt. De genoemde tijdsverschillen zijn groot. Hun bedrag wordt gereedelijk verklaard door de omstandigheid, dat de manometer voor den arterieelen bloedsdruk met de a. femoralis van het proefdier was verbonden. De pols komt op deze plaats, die zoo ver van het hart afgelegen is, eerst geruimen tijd na de intrede van de systole aan.

Ten slotte bespreken wij de kromme van den venapols. De verleiding is wel groot, om den vorm van ons phlebogram direct te vergelijken met het menschelijk phlebogram, zooals dat door James Mackenzie is beschreven. Het zou niet moeilijk vallen, om op vele onzer photogrammen de drie bovenwaarts gerichte toppen *a*, *c* en *v* en de beide benedenwaarts gerichte *x* en *y*, die door dezen uitnemenden onderzoeker zijn opgemerkt, terug te vinden.

Maar in vele andere door ons vervaardigde krommen blijkt die overeenstemming niet op te gaan.

Ter verklaring bedenke men in de eerste plaats, dat ons phlebogram de drukschommelingen tracht weer te geven, zooals die in de vena cava dicht bij haar monding in het rechter atrium voorkomen, terwijl de venapolsvorm van Mackenzie verkregen wordt bij het onderzoek naar de kloppingen in den hals van den mensch.

Verder verschillen ook onze instrumenten van die, welke bij het registreeren van het menschelijk phlebogram worden gebruikt.

Voor de beoordeeling onzer proeven is slechts één top uit ons phlebogram van beteekenis, en wel de top, die de contractie der voorkamers aangeeft en die wij in de figuur met *a* hebben gemerkt.

Hij begint ongeveer 2.5 tot 3 schaaldeelen, d. i. 0.05 tot 0.06 sec. na het begin van top *P* uit het E. K. G. Het tijdsverschil tusschen de electrische en mechanische uitingen der voorkamercontractie is in onze krommen dus bijna even groot als het tijdsverschil tusschen de beide overeenkomstige uitingen van de kamercontractie. Bij de voorkamercontractie schijnt het verschil 0.5 schaaldeel, d. i. 0.01 sec. grooter te zijn. Dit wordt verklaard door de uiteenloopende methode van registreeren, die is toegepast. Het phlebogram werd door luchttransport, het mechanocardiogram door watertransport verkregen.

IV. Algemeen overzicht van den gang der vergiftiging.

Voor ons onderzoek hebben wij proeven verricht bij 14 honden. Bij 10 honden werd de in hoofdstuk II beschreven methode gevolgd; de 4 overigen dienden speciaal om de werking van het vergif op den vagus na te gaan. Daardoor was voor deze 4 proeven de toepassing van een eenvoudigere methode mogelijk, welke in het volgende hoofdstuk zal worden beschreven.

De eerste vergiftigingsverschijnselen traden bij onze honden, welke alle omstreeks 20 kg of meer wogen, op, als ongeveer 0.2 tot 0.3 mg aconitine ingespoten was. Zij bestonden uit een verhooging van de polsfrequentie. Tegelijk werd, zooals althans de krommen van den intraventriculairen druk schijnen aan te toonen, de kracht der hartscontracties minder. Het E. K. G. behoudt zijn normalen vorm en de hartswerking is nog volkomen regelmatig.

Als wij de dosis vergif tot 0.35 en 0.4 mg verhoogen, wordt de polsversnelling onregelmatig. Er treden extrasystolen op, eerst enkele, dan meerdere, die blijkens den vorm van hun E. K. G. meestal hun uitgangspunt vinden in den linker tak van den atrio-ventriculairen verbindingsbundel, minder dikwijls in den rechter tak; soms ook in den knoop van Tawara en slechts zelden in

de voorkamer. Wordt nog meer aconitine ingespoten dan nemen de afwijkingen in de hartswerking toe. De atypische hartscontracties worden veelvuldiger en de normale hartsrhythmus wordt geheel door allorhythmieën van verschillenden aard verdrongen. Er ontstaat een volkomen dissociatie, waarbij de kamer meestal frequenter klopt dan de voorkamer.

De E. G. van den ventrikel blijven dikwijls gedurende een heele reeks slagen onderling gelijkvormig. Na korter of langer tijd echter verandert de frequentie van de kamer, en tegelijk daarmee wordt het E G. gewijzigd. Doch ook nu weer houdt dit gedurende een reeks van slagen gelijken vorm. Zulke reeksen van atypische kamer-E. G. van gelijken vorm volgen elkaar soms gedurende zeer langen tijd op.

De kracht van deze atypische contracties schijnt gewoonlijk geringer te zijn dan die van de typische; dikwijls wordt ook de vorm der kamermechanogrammen atypisch: aan deze is dan geen spoor van een plateau meer te zien. De druk in de kamer rijst langzamer dan normaal, en daalt direct weer, nadat hij zijn maximum bereikt heeft. In verband met de geringere kracht van het hart is ook de bloedsdruk lager geworden.

Zeer dikwijls treedt in dit stadium der vergiftiging pulsus alternans op. Meestal is deze niet zeer bestendig, doch maakt spoedig weer voor een andere allorhythmie plaats. Later verschijnt hij dan dikwijls opnieuw en hij kan tot kort voor den dood van het proefdier aanhouden. Wij komen in het voorlaatste hoofdstuk van ons proefschrift nog nader op den pulsus alternans terug.

Menigmaal ziet men een pulsus bigeminus te voorschijn komen.

Hoewel het hart bij dezen graad van vergiftiging

reeds ernstig geleden heeft, kan het zich toch nog herstellen Dan wordt de frequentie geringer, de atypische E. K. G. worden weer door typische vervangen. Tegelijk schijnen de kamermechanogrammen aan te toonen, dat de kracht der contracties weer grooter is en dienovereenkomstig wordt de bloedsdruk weer wat hooger. De frequentie van het hart blijft echter steeds hooger dan zij voor de vergiftiging was. Deze verbetering in den toestand van het hart houdt echter gewoonlijk geen stand: na korter of langer tijd treden weer autogene contracties in de kamer op, neemt de frequentie weer sterk toe en wordt de kracht van het hart weer geringer. Inspuiting van nog slechts een kleine hoeveelheid vergif roept deze verschijnselen zelfs oogenblikkelijk weer te voorschijn.

Op deze wijze kan het hart nog verschillend lang doorwerken. Spuit men nog meer vergif in, dan wordt de frequentie steeds grooter en de kracht der afzonderlijke contracties steeds geringer. De bloedsdruk daalt hoe langer hoe meer: de kracht der systolen neemt echter sneller af dan de bloedsdruk daalt: tal van hartscontracties zijn niet of nauwelijks meer in staat een polsgolf te voorschijn te roepen Slechts hier en daar komt een iets grootere pols voor den dag als gevolg van een iets krachtigere systole.

Ten slotte treedt fibrillatie van de kamer op en is het einde daar. De doodelijke dosis van het vergif bleek voor de verschillende honden vrij veel te verschillen. Zij is volstrekt niet evenredig met het lichaamsgewicht Dat is trouwens ook niet te verwachten. Immers waar wij hier een sterk vergif voor het hart hebben, moeten wij aannemen, dat de doodelijke dosis afhankelijk is van de grootte en vooral van de deugdelijkheid van

het hart. En de laatste factor staat in geenerlei, de eerste maar in zeer betrekkelijk verband met het lichaamsgewicht. De meeste honden stierven na 0.5 mg, enkele reeds na 0.3 mg. Één hond verdroeg het vergif bijzonder goed; bij dezen was de doodelijke dosis 1.3 mg aconitine. Toch was dit dier geenszins het grootste der serie; het woog 22 kg.

V. Aconitine en vaguswerking.

Zoowel Cash en Dunstan als Matthews hebben na kleine doses aconitine (minder dan 0.25 tot 0.3 mg.) een vermindering van het aantal polsslagen waargenomen, die na doorsnijding van den n. vagus of na inspuiting van atropine dadelijk verdween. Uit deze feiten kwamen zij tot de conclusie, dat aconitine in geringe dosis den vagus prikkelt. Wij hebben echter van deze vagusprikkeling niets kunnen waarnemen. Slechts in twee gevallen zagen wij een polsverlangzaming intreden; het ééne geval betreft een hond van 18 kg, waarbij de polsfrequentie na injectie van 0.1 mg aconitine van 125 per minuut daalde tot 92. Een tweede inspuiting van 0.1 mg deed haar weer een weinig rijzen tot 105, een derde injectie, ditmaal van 0.05 mg, bracht haar op 176.

Het andere geval betreft hond n°. 7. Hier daalde de pols van 111 op 75 na inspuiting van 0.15 mg. Toen met een tweede injectie nog 0.4 mg aconitine in de bloedsbaan werd toegevoegd, verminderde de frequentie zelfs gedurende een korten tijd tot 27 per minuut. Het E. K. G. wijst hierbij een volkomen dissociatie van voorkamers en kamers aan, waarbij de frequentie van beide maar weinig uiteenloopt. In dit laatste geval geloof ik echter niet, dat wij polsverlangzaming op rekening van

de aconitine mogen stellen. Want reeds voordat aconitine ingespoten was, was aan de E. K. G. van dezen hond partieel hartblok te zien. Vermoedelijk was hier een mechanische vagusprikkeling in het spel, hetzij dat de sonde, welke door de carotis heen in de linker kamer geschoven werd, op den vagus drukte, hetzij dat de zenuw, toen de linker carotis uit haar vaatschede werd geïsoleerd, gekneusd of gerekt was geworden. Afgezien van deze twee gevallen, hebben wij van vagusprikkeling niets waargenomen.

Is er nu een verklaring te vinden voor het feit, dat de onderzoekingen van Cash en Dunstan en van Matthews op dit punt met de onze in strijd zijn?

Wij hebben reeds in de inleiding doen uitkomen, dat niet alle aconitine-soorten identisch zijn. Het ligt dus voor de hand, om aan te nemen, dat de aconitine, door deze onderzoekers gebruikt en van andere herkomst dan de onze, ook eenigszins andere werking vertoonde. Toch is het noodig, dat wij ons vooraf afvragen, of niet een andere oorzaak voor het verschilpunt opgespoord kan worden.

Vooreerst merken wij op, dat wij bij onze honden steeds voor ruime kunstmatige ademhaling hebben zorg gedragen. Indien de longventilatie bij de proefdieren der andere onderzoekers minder ruim is geweest, zoodat misschien een gebrek aan O en een overmaat aan CO_2 prikkelend op het verlengde merg konden werken, moeten bij hen de verschijnselen van vagusprikkeling te voorschijn zijn gekomen. Geschiedt de longventilatie door natuurlijke adembewegingen, en worden deze door de toediening van aconitine minder effectief, dan komt wel is waar vagusprikkeling na aconitine-vergiftiging voor den dag, maar de vagus wordt daarbij door de bloedgassen, *niet* door aconitine geprikkeld.

Niet onmogelijk zou het verder zijn, dat de oorzaak van de uiteenloopende resultaten lag in de morphine, die zoowel Cash en Dunstan als Matthews voor de narcose van hun proefdieren hebben gebruikt. Immers in het Leidsche Physiologisch Laboratorium heeft Wieringa aangetoond, dat morphine bij honden blokhart kan veroorzaken, waarbij de polsfrequentie dikwijls zeer belangrijk wordt verminderd, welke verschijnselen na doorsnijding van de beide vagi terstond verdwijnen. In de publicaties der bovengenoemde onderzoekers wordt de hoeveelheid ingespoten morphine, noch het gewicht der proefdieren aangegeven. Zij konden met de proeven van Wieringa nog niet bekend zijn. Vandaar dat zij er geen rekening mede hebben gehouden, maar wij mogen wel als zeker aannemen, dat de door hen gebruikte morphine in meerdere of mindere mate invloed op hun resultaten heeft uitgeoefend. Of evenwel de door hen waargenomen verschijnselen van vagusprikkeling volledig door de toegediende morphine worden verklaard, moeten wij betwijfelen. Want de vagusprikkeling manifesteerde zich bij hun proefdieren herhaaldelijk eerst nadat de aconitine ingebracht was.

Wij hebben ook overwogen, of het wellicht aan de door ons gevolgde methode zou kunnen liggen, dat wij in den regel niets van de vagusprikkeling hebben bemerkt. Men zou zich b.v. kunnen voorstellen, dat de sonde, welke wij in de linker kamer van den hond inbrachten, een mechanischen prikkel vormde, die het aantal hartslagen weer verhoogde. Deze redeneering, a priori reeds onwaarschijnlijk, wordt dit nog des te meer door de volgende overweging. Indien de sonde als mechanische prikkel zou werken ter verhooging van de hartsfrequentie, kan zij dat slechts doen in de linker

kamer; want zij komt alleen met deze hartafdeeling in aanraking. De gevolgen van dezen prikkel zouden wel autogene contracties van de linker kamer moeten zijn en deze hebben wij nooit als gevolg van de inbrenging der sonde opgemerkt.

Een andere mogelijkheid zou zijn, dat de door ons als narcoticum gebezigde chloralose de vagotonische werking der aconitine ophief. Wanneer dit inderdaad zoo was, zou de chloralose op zichzelf de polsfrequentie belangrijk moeten verhoogen, hetgeen evenwel niet het geval is.

Om over deze vragen zekerheid te verkrijgen, hebben wij bij een viertal honden de polsfrequentie na aconitine-injecties nagegaan zonder een sonde in het hart te brengen. Wij bepaalden eerst de frequentie bij oppervlakkige chloroformnarcose, dan 30 minuten na inspuiting van de benoodigde hoeveelheid chloraloseoplossing. Daarna werd in kleine doses (meestal 0.05 mg per keer) aconitine ingespoten, en 5 minuten na elke injectie de polsfrequentie opgenomen. Ook bij deze honden konden wij geen polsverlangzaming door de aconitine waarnemen; wel zagen wij, evenals bij de andere honden, reeds na kleine doses polsversnelling optreden.

De chloralose bleek ons geen invloed op de polsfrequentie te hebben. Men moet er echter rekening mede houden, dat dit narcoticum door zijn slechte oplosbaarheid slechts verdund in een groote hoeveelheid physiologische zoutoplossing ingespoten kan worden. Daardoor is de pols eenige minuten een weinig frequenter, eer het hart zich aan deze grootere vloeistofhoeveelheid heeft geadapteerd.

Bij drie van de vier bovengenoemde honden hebben wij na aconitine-injectie den vagus electrisch geprikkeld.

Het experiment werd als volgt ingericht. Onder chloroformnarcose werd de vena cruralis blootgelegd en chloralose ingespoten (125 mg. per kg dier). Daarop werd tracheotomie verricht, de trachеaalcanule met den toestel voor kunstmatige ademhaling verbonden en deze in werking gesteld. Daarna gaven wij 5 injecties van 0.05 mg aconitine, elke injectie 5 minuten na de vorige. Zoowel onder de chloroformnarcose als na de chloralose injectie en na elke aconitine injectie werd de polsfrequentie opgenomen, om te zien of een polsverlangzamende werking van de aconitine kon worden geconstateerd. Zooals reeds gezegd is, was dit niet het geval. Nadat op deze wijze 0.25 mg aconitine was ingespoten, werd de linker n. vagus blootgelegd, doorgesneden en op prikkelingselectroden gelegd. Ten einde de zenuw voor uitdroging te behoeden en haar tegelijkertijd toch zoo goed mogelijk geïsoleerd te prikkelen, werd van de electroden van Sherrington gebruik gemaakt Met behulp van een langen draad werd de zenuw in het horizontale stuk van een glazen T-buis getrokken, door welker verticaal stuk de platina prikkelingselectroden werden gestoken. Gemakkelijk kon dan door eenig manoeuvreeren met den draad de zenuw op de platina draden worden gelegd. De beide van de zenuw afgekeerde openingen der T-buis moeten met een kurk gesloten worden. Op deze wijze vormt dan de T-buis tegelijk een kleine vochtige kamer en een isolator voor de zenuw.

Ten einde de rekking der zenuw door het gewicht der T-buis te verhinderen, werd deze aan den m. sternocleidomastoïden zóó bevestigd, dat zij niet verschuiven kon Het geheel werd omgeven door dun rubbervlies. De prikkelingselectroden werden met den secundairen klos van een inductietoestel verbonden. Door den

primairen klos werd een op 21 Volt getransformeerde stadswisselstroom geleid; de afstand van primairen en secundairen klos werd op 8 cm gesteld.

Bij het voortbewegen van de chassis maakte en verbrak dit automatisch den stroom, terwijl de duur der prikkeling door een eenvoudig mechanisme geregeld, en door een sigmaal op onze krommen aangegeven werd. Op deze wijze verkregen wij dus achter elkaar op één plaat te zien de werking van het hart vóór, tijdens en na de vagusprikkeling.

Wij moeten hier met een enkel woord vermelden, dat de opheffing van den stroomoverloop niet steeds volledig gelukte, met dat gevolg, dat sommige krommen gedurende de prikkeling kleine golven van een frequentie van 50 perioden per sec. vertoonen Deze hinderen evenwel bij de beoordeeling der krommen nauwelijks of niet.

Bij kleine doses aconitine veroorzaakt de electrische vagusprikkeling van bovengenoemde sterkte hartstilstand evenals bij niet vergiftigde harten Bij middelmatige doses is het effect van een even sterken prikkel duidelijk minder en neemt men slechts een meerdere of mindere polsverlangzaming waar.

Verhoogt men de dosis nog iets, dan blijkt vagusprikkeling het optreden van autogene contracties in de hand te werken. Een voorbeeld hiervan is fig 3. Deze kromme is afkomstig van een hond, bij welken in 10 injecties een gezamenlijke hoeveelheid van 0.5 mg aconitine was ingespoten. Wij zien vóór de vagusprikkeling een regelmatige hartswerking. De E.K.G zijn niet atypisch, doch vertoonen slechts lage toppen.

Ongeveer 0.24 sec. na het begin der vagusprikkeling bij *E*, verandert het beeld en een reeks atypische E.K.G.

komt te voorschijn. Ook nu is de hartswerking volkomen regelmatig, doch van geringer frequentie dan vóór de vagusprikkeling.

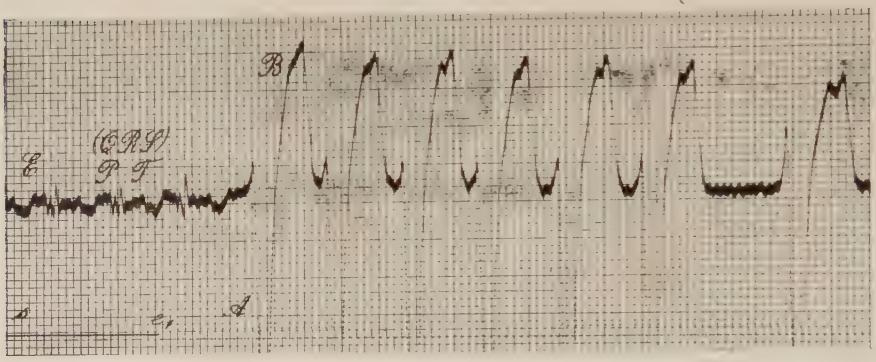


Fig. 3.

Hond n°. 13; 0.5 mg aconitine. Door vagusprikkeling worden autonome heterotope systole's van het linker kamertype te voorschijn geroepen. *E*, E. K. G. bij afleiding III; *s*, Signaal. Bij e_1 begint de vagusprikkeling. Absc. 1 schaald. = 0.02 sec. Ordin. 1 schaald. = 10^{-4} Volt.

Hoe komen de atypische kamercontracties tot stand? De aanwezigheid der aconitine in het hart verhoogt de prikkelbaarheid van den knoop van Tawara en van de beide takken van den atrioventriculairen verbindingsbundel. Dit is niet waarneembaar, zoolang als het hart met vrij groote frequentie voortklopt. Want iedere prikkel, die zich autogeen in den bundel vormt, moet zonder effect blijven, wanneer de bundel onmiddellijk vooraf door den normalen prikkel getroffen is. Eerst als de normale rhythmische prikkeling wordt vertraagd of opgeheven, kan de autogene prikkel zich doen gelden. Deze kan den knoop van Tawara of wel de beide takken van den bundel gelijktijdig treffen. In die ge-

vallen moeten wel is waar autogene, maar toch typische hartscontracties ontstaan. Treft de prikkel evenwel slechts een der beide takken, dan ontwikkelt zich een atypisch E.G.

Het effect van electrische vagusprikkeling moeten wij ons tweeledig voorstellen. In de eerste plaats wordt de voorkamer geremd, waardoor de hartsfrequentie wordt verminderd en de prikkelende werking van aconitine tot uiting kan komen. Deze omstandigheid treedt in onze figuren meestal op den voorgrond. In de tweede plaats wordt de geleiding in de takken van den bundel bemoeilijkt. In het bijzonder als in één der takken van den bundel de geleiding bemoeilijkt wordt, zullen er atypische hartscontracties worden gevormd.

Dat men ook met deze in de 2e plaats genoemde oorzaak der verschijnselen rekening moet houden, kan gemakkelijk worden bewezen. Zij moet namelijk in die gevallen aanwezig zijn, waar de atypische kamercontracties regelmatig door voorkamercontracties worden voorafgegaan. Op deze soort van kamercontracties, die evenwel na vergiftiging met aconitine zeldzaam zijn, wordt door Lewis terecht de uitdrukking „aberreerende" toegepast.

Een soortgelijk proces als de laatste afbeelding toont ons de volgende (Pl. I, fig. 2). Wij namen deze kromme op bij een hond van 26 kg, bij welken in 5 injecties te zamen 0.3 mg aconitine was ingespoten. Na de eerste inspuitingen had vagusprikkeling steeds totaal blokhart teweeggebracht; na de voorlaatste echter slechts partieel blokhart

In fig. 2, Pl. I zien wij hoe bij een volkomen regelmatig werkend hart atypische contracties optreden, nadat de vagus tusschen e_1 en e_2 geprikkeld wordt. Deze atypische contracties hebben het linker kamertype.

Wij merken in de figuur op, dat door de vagusprikkeling de frequentievermindering der voorkamercontracties niet zoozeer op den voorgrond treedt als het effect der prikkeling op de kamers. Dit is iets merkwaardigs, omdat onder gewone omstandigheden, — zonder aconitine vergiftiging, — de vagusprikkeling in hoofdzaak, ja meestal uitsluitend de voorkamers beïnvloedt.

De bovengegeven verklaring van het ontstaan der atypische contracties is op fig. 2, Pl. I van toepassing. Na P_9 verstrijkt er geruime tijd vóór de ontwikkeling van het kamer-E.G. Daaruit volgt, dat gedurende dezen tijd de vagus zijn remmende werking moet hebben uitgeoefend. Zijn remming grijpt plaats in den knoop van Tawara en den rechter tak van den bundel, terwijl de aconitine gelegenheid verkrijgt haar prikkelende werking in den linker tak van den bundel tot uiting te brengen.

Nemen wij aan [1]), dat de vagus een aantal vezelen bevat, die alleen naar de voorkamer, andere, die naar Tawara's knoop, weer andere, die naar den linker en naar den rechter tak van den verbindingsbundel loopen, dan komen wij tot de slotsom, dat aconitine de vagusvezelen naar de voorkamer reeds een weinig heeft verlamd, terwijl de vezelen naar de takken van den verbindingsbundel nog in volle kracht werkzaam zijn.

Na afloop van de vagusprikkeling hernam het hart zijn regelmatige werking.

Herhaaldelijk zien wij in dit stadium der vergiftiging, dat door de electrische prikkeling van den vagus niet alleen dissociatie en polsverlangzaming optreedt, zoolang deze prikkeling aanhoudt, doch dat de rhythmus van

[1]) Zie Pflüger's Arch. Bd. 149, p. 48. 1912.

het hart ook daarna nog geruimen tijd veranderd blijft. Zoo b.v. in fig. 3, Pl. I, afkomstig van denzelfden hond als textfig. 3, doch na 6 injecties van 0.05 mg aconitine elk. Vóór de vagusprikkeling is de hartswerking in het algemeen regelmatig; slechts een enkele onregelmatigheid verraadt, dat het vergif reeds zijn verwoestende werking is begonnen. Wij zien n.l. hoe de vierde hartscontractie op de afbeelding begint met een negatieven top P_4. De diastole, welke aan deze contractie voorafgaat, is korter dan alle voorgaande diastolen, die de photographische plaat nog te zien geeft. Deze hebben ook alle een positieven top P. Wij hebben dus hier met een voortijdige systole te maken met atypischen voorkamertop. De extrasystole neemt hier haar oorsprong op een ongewone plaats in het atrium, zij is een auriculaire extrasystole met een autogene heterotope voorkamercontractie. De zesde hartsperiode van de figuur is volkomen vergelijkbaar met de vierde. Tusschen e_1 en e_2 vindt electrische vagusprikkeling plaats.

De drie afgebeelde atypische kamercontracties kunnen niet met voldoende zekerheid nader worden verklaard. Zij zouden autonome heterotope kamercontracties kunnen zijn, die haar oorsprong hadden in den linker tak van den bundel. In dat geval zouden wij de voorkamertoppen P_{10}, P_{12} en P_{14} moeten zoeken in de B-toppen der atypische E.G. Inderdaad zien wij, dat er oneffenheden dicht bij de spits der B-toppen aanwezig zijn, maar deze liggen op te onregelmatige afstanden, om eenige zekerheid te geven voor hun beteekenis als P-toppen.

Een andere mogelijkheid is de volgende. P_{10} zou negatief kunnen zijn en dan ongeveer samenvallen met T_8, waarbij beide toppen onder den invloed der vagus-

prikkeling een anderen vorm kunnen hebben aangenomen. Wij zouden dan een autonome heterotope voorkamercontractie hebben, zooals er bijv. ook bij P_4 en P_6 worden gevonden. Op de voorkamercontractie volgt bij $A_1 B_1$ een aberreerende kamercontractie met geleidingsremming in den rechter tak van den bundel, en wat van $A_1 B_1$ gezegd is, zou dan ook toepasselijk zijn op $A_2 B_2$ en $A_3 B_3$.

De bigeminie, die na de electrische vagusprikkeling te voorschijn is gekomen, houdt na het ophouden der prikkeling nog eenigen tijd aan.

Voorbeelden van een lang aanhoudende verandering van den rhythmus van het hart door vagusprikkeling zouden wij nog vele kunnen geven. Een bepaalde regel is niet te stellen, en het is niet vooruit te zeggen, of en op welke wijze de rhythmus van het hart zal veranderen. Zagen wij b.v. op de laatst besproken afbeelding een pulsus bigeminus ontstaan, zoo zien wij aan een andere kromme hoe een bigeminie juist afgebroken wordt door vagusprikkeling en plaats maakt voor hartsstilstand, onderbroken door enkele autogene contracties.

Als men de dosis van het vergif nog verhoogt, zoodat reeksen autogene kamercontracties elkaar opvolgen en geen typische E. K. G. meer te zien zijn, dan heeft de vagusprikkeling geen effect meer, waarvan wij ons herhaaldelijk hebben kunnen overtuigen.

VI. Voorbeelden van zwakke vergiftiging.

In fig. 4, Pl. I zien wij een voorbeeld van beginnende onregelmatige hartswerking. De kromme is afkomstig van een hond, bij welken bij het begin der proef de vagi waren doorgesneden en die daarna twee inspuitingen van 0.1 mg aconitine elk had gekregen.

De beide eerste hartscontracties op de afbeelding zijn in alle opzichten normaal. Daarop volgt, onmiddellijk op een voorkamertop, een atypisch kamer-E.G.; aan den vorm (diphasische actiestroom met naar onder gerichten eersten top) kunnen wij zien dat de linker kamer iets eerder in contractie is gekomen dan de rechter. E.K.G. van dezen vorm treden, zooals wij boven reeds eenmaal hebben uiteengezet, in twee gevallen op; in de eerste plaats, als de prikkel voor een contractie zich zelfstandig in de linker kamer of in den linker tak van den verbindingsbundel vormt, de prikkel dus heterotoop is en de kamercontractie autogeen moet worden genoemd. Het andere geval, waarin men atypische contracties als deze te zien krijgt, is de aberratie der prikkelingsgeleiding en wel wanneer een prikkel, van den pace-maker uitgaande en na het atrium doorloopen te hebben, van den knoop van Tawara uit de beide kamers niet gelijktijdig bereikt, doordat de geleiding in den rechter tak van den atrioventriculairen verbindingsbundel onderbroken is. Dan heeft het interval tusschen voorkamer- en kamercontractie echter normale lengte. Uit het feit, dat het kamer-E.G. hier onmiddellijk op top *P* volgt, moeten wij besluiten, dat de prikkel tot de kamercon-

tractie hier niet van de voorkamercontractie is uitgegaan, en dat wij dus een autogene kamercontractie voor ons hebben. Zooals wij in de figuur zien, gaat deze autogene contractie gepaard met een kamerdrukkromme van betrekkelijk geringe hoogte, terwijl verder de daarbij behoorende arterieele pols is verkleind. Daar deze verschijnselen in de beide volgende hoofdstukken uitvoerig besproken zullen worden, bepalen wij er ons thans toe, slechts de aandacht erop te vestigen. Op de eerste autogene contractie in de figuur volgen twee in elk opzicht normale systole's. Onmiddellijk na de laatste zien wij een kamer-E.G. zonder dat een atriumtop voorafgaat. Deze hartscontractie is wel is waar te vroeg, maar het kamer-E.G. heeft den typischen vorm: duidelijk kunnen wij de (QRS)-groep en den T-top onderscheiden, welke laatste evenwel in tegenstelling met de gelijknamige toppen der voorafgaande E. K. G. positief is Het typische karakter van het E. K. G. brengt ons tot het besluit, dat de prikkel voor deze contractie gelijktijdig langs beide takken van den verbindingsbundel de kamer heeft bereikt. Hij moet van den knoop van Tawara zijn uitgegaan, en mag dus een homotope autogene kamercontractie worden genoemd. Daar de eerstvolgende, van den pacemaker uitgaande prikkel (P_6) de kamers nog in den toestand van contractie, dus in haar refractaire periode aantreft, volgt een compensatorische pauze. In verband daarmede merken wij op, dat P_5 en P_7 juist tweemaal zoo ver van elkaar verwijderd zijn als de onderlinge afstand der voorgaande P-toppen bedraagt In den verderen loop dezer kromme komen nog één homotope autogene (P_9) en twee heterotope kamercontracties voor (A_2 en A_3), van welke beide laatste de prikkel in den linker tak van den verbindingsbundel ontstaat.

Op de volgende afbeelding (fig. 5, Pl. I) zien wij een iets verder stadium der vergiftiging dan op fig. 4, Pl. I. Deze kromme is van denzelfden hond afkomstig als fig. 4, Pl. I, en opgenomen nadat nog 0,05 mg aconitine ingespoten was. Zooals men bij vergelijking gemakkelijk ziet, zijn de onregelmatigheden in de hartswerking toegenomen: het aantal atypische E.K.G. is in verhouding tot het aantal typische grooter geworden.

Beschouwen wij de E.G. die met $A_2 B_2$, $A_3 B_3$ en $A_4 B_4$ zijn aangegeven, nader. Het zijn een drietal atypische krommen van den vorm van heterotope autogene contracties van den linker ventrikel. Even vóór het begin van de eerste zien wij nog even een voorkamertop P_6 voor den dag komen. De afstand van dezen tot den voorafgaanden voorkamertop P_5 is precies gelijk aan het interval tusschen de twee typische contracties aan het begin der afbeelding. Zoeken wij verder of wij ergens nog een spoor van een voorkamertop in deze atypische kamer-E.G. kunnen ontdekken, dan valt ons een knik op in B_3. Meten wij den afstand tot den volgenden duidelijk herkenbaren top P_8 en tot den voorafgaanden top P_6, dan blijken deze afstanden onderling gelijk te zijn en even lang als het interval tusschen de twee typische contracties aan het begin der afbeelding. Hierdoor is dus ook deze knik herkend als een effect van voorkamercontractie. De met P_1, P_2, P_3 enz. in de figuren aangegeven toppen toonen aan, dat de voorkamer rustig doorgeklopt heeft, terwijl de kamer onregelmatig begon te werken. Wij zien dus aan deze kromme, dat het vergif in sterker mate op de kamer werkt dan op voorkamer; een feit, dat wij nog aan vele andere voorbeelden zouden kunnen demonstreeren.

VII. Opmerkingen over den vorm der krommen in verband met de kracht der hartscontractie.

In de onderzoekingen van het physiologisch laboratorium is er meermalen op gewezen, dat het E.K.G. een hulpmiddel zou kunnen opleveren, om de kracht der hartscontractie te beoordeelen. Door sommige onderzoekers is deze uitspraak opgevat in dien zin, dat de hoogte der toppen van het E.K.G. geheel door de kracht der contractie zou worden bepaald Deze opvatting is ongetwijfeld verkeerd. Want reeds in het proefschrift van Vaandrager wordt geschreven (p. 98), dat men met het oog op de kracht der systole slechts die E. K. G. met elkaar kan vergelijken, die nagenoeg denzelfden vorm bezitten. „De maat", zoo wordt gezegd, „gaat verloren, zoodra wij twee E.K.G. met elkaar moeten vergelijken, welker vormen uiteenloopen". Een oordeel over de kracht der atypische hartscontracties wordt door hem ook alleen langs een omweg verkregen.

Een aantal onderzoekers neemt het standpunt in, dat het E.K.G. en de hartscontractie gemakkelijk van elkaar scheidbare verschijnselen zijn, zóó zelfs, dat zij in vele gevallen in 't geheel niet met elkaar behoeven samen te hangen. Één van de gronden, waarop zij hun meening steunen, is het verschijnsel, dat men onder sommige omstandigheden een E. K. G. kan schrijven, zonder dat

er eenig ander teeken van een systole merkbaar is. (Noyons—August Hoffmann). Doen die omstandigheden zich werkelijk voor, dan is het uit den aard der zaak onmogelijk, dat de galvanometer ons iets van de systole zou kunnen leeren. Bij oppervlakkige beschouwing wordt dit denkbeeld door onze krommen bevestigd.

Men vergelijke bijv. de eerste twee heterotope, autogene contracties van de voorlaatste figuur (fig. 4, Pl. I) met elkaar. De E. K. G. zijn met A_1B_1 en A_2B_2 aangegeven. De vorm en de afmetingen van beide krommen zijn wel is waar niet volkomen nauwkeurig aan elkaar gelijk, maar praktisch komen zij toch zoo zeer met elkaar overeen, dat men geneigd is de kleine, nog overblijvende verschillen te verwaarloozen. Indien wij aannemen, dat er een nauwkeurig verband tusschen het E. K. G. en de hartscontractie bestaat, moeten wij verwachten, dat de beide systole's, die met $A_1 B_1$ en $A_2 B_2$ correspondeeren, een groote overeenkomst met elkaar vertoonen. De kamerdrukkrommen van beide systole's zouden ongeveer aan elkaar gelijk moeten zijn.

Beschouwen wij evenwel de figuur nader, dan blijkt, dat de kamerdrukkromme, die met A_1B_1 correspondeert, een vrij groote hoogte bereikt, terwijl die, welke bij $A_2 B_2$ behoort, geheel of zoo goed als geheel is afgeplat. Onze figuur schijnt dus het denkbeeld te steunen, dat systole en E. K. G. volkomen onafhankelijk van elkaar kunnen zijn: bij een goed ontwikkeld E.K.G. kan de drukverhooging in de linker kamer uitblijven, dus, — zoo is men geneigd te redeneeren, — behoeft de kamerspier zich ook niet te contraheeren. Een ander voorbeeld van overeenkomst in E.K.G. bij verschil in kamerdrukkromme wordt geleverd door fig. 5, Pl. I van het voorgaande hoofdstuk.

De atypische contractie A_5 correspondeert met een vrij hooge kamerdrukkromme, de atypische contracties A_2, A_6, A_7 en A_8 met matige kamerdrukverheffingen, terwijl A_1, A_3 en A_4 slechts met lage kamermechanogrammen gepaard gaan. Behalve A_3 en A_4, die in verband met het onderbreken van voorafgaande pauzen afwijkende vormen vertoonen, komen alle atypische E.K.G. der figuur bijna volkomen in vorm en afmetingen met elkaar overeen.

Een derde voorbeeld wordt weergegeven door fig. 1, Pl. II. Met A_1, A_2 enz. zijn atypische E.K.G. aangegeven, die weder alle met elkaar een zeer groote overeenkomst in vorm en afmetingen vertoonen. De daarbij behoorende kamerdrukkrommen verschillen echter in hooge mate. K_6 en vooral K_{15} zijn bijzonder hoog. De hier te voorschijn komende verheffingen leeren, welk een buitengewone kracht ook heterope autogene kamercontracties vertoonen, want slechts zelden is bij onze waarnemingen de druk bij typische hartscontracties zoo hoog gerezen als bij deze atypische. Tusschen K_5 en K_6 ontbreekt de kamerdrukverheffing geheel. Met K_{15} vergeleken zijn K_7, K_{10} en K_{14} zeer klein, terwijl de overige toppen van K_1 af tot K_{21} toe hoogten bereiken, die tusschen de maximale van K_{15} en de minimale van K_7, K_{10} en K_{14} in zijn gelegen.

Maar is door onze figuren het pleit werkelijk beslist? Wij moeten dat in twijfel trekken en wel op grond van de overweging, dat de methode, die wij toegepast hebben, om den druk in de linker kamer te registreeren, niet volkomen betrouwbaar mag heeten. Zoolang de kamer met een voldoende hoeveelheid bloed gevuld is, om de ballon van den katheter geheel te omspoelen, mogen wij nog wel een betrouwbare drukkromme ver-

wachten, maar wanneer na een systole al het bloed uit de kamer is weggedreven, en de diastole zoo kort duurt, dat er geen gelegenheid bestaat voor het instroomen van nieuw bloed vóórdat de volgende systole reeds weer begint, zijn de voorwaarden voor onze methode van drukmeting ongunstig.

In hoeverre de methode in die omstandigheden nog betrouwbaar is, dient nader te worden onderzocht. Wij mogen alvast mededeelen, dat dit onderzoek thans op het laboratorium in voorbereiding is.

VIII. De grootte der polsgolf.

De grootte der polsgolf wordt in hoofdzaak bepaald door het slagvolumen van het hart, d. i. de hoeveelheid bloed, die bij elke systole door de linker kamer in de aorta wordt gedreven. Deze hoeveelheid bloed is weer afhankelijk 1e van de vulling der linker kamer op het oogenblik, dat de systole aanvangt en ten 2e van de drukkingen, die er in de kamer en in de aorta heerschen. Het spreekt van zelf, dat een met weinig bloed gevulde kamer slechts een klein slagvolumen kan voortbrengen en dat anderzijds de kamer, ook al is zij met veel bloed gevuld, dit niet kan uitdrijven, wanneer zij de drukking in de aorta niet overwint.

Wij veronderstellen in de eerste plaats een geval, waarin bij een reeks van hartscontracties de drukverschillen tusschen kamer en aorta steeds groot genoeg zijn en lang genoeg duren, om al het bloed uit de linker kamer te drijven. In dat geval zal de polsgrootte in een eenvoudige betrekking tot de vulling der linker kamer staan: zij zal ceteris paribus daaraan evenredig zijn.

Wij nemen vervolgens een ander geval aan, en wel een zoodanig, waarin bij een reeks van hartscontracties de vulling der kamer steeds voldoende is, om een grooten pols te produceeren. Onder die omstandigheden wenschen wij den invloed der drukverschillen te onderzoeken.

a. Blijft de drukking in de linker kamer nog onder die der aorta, dan ontstaat er in 't geheel geen pols.

b. Overtreft de drukking in de linker kamer die der aorta, dan ontstaan er kleinere of grootere polsen, al naar mate de overdruk grooter is en langer duurt. De polsen zijn dan tot een zeker maximum begrensd, dat door de vulling der linker kamer wordt bepaald.

Bij de beoordeeling van onze krommen moet men rekening houden met de omstandigheid, dat niet de bloedsdrukking in de aorta dicht bij de valvulae semilunares is geregistreerd, maar in de *a.* femoralis waar hij een eenigszins geringer bedrag bereikt. Ook bedenke men, dat de *a.* femoralis zoo ver van het ostium aortae is afgelegen, dat de pols in de genoemde arterie eerst geruimen tijd na de hartssystole kan optreden.

Passen wij bovenstaande beschouwingen thans op de laatste drie afgebeelde figuren toe, en vragen wij ons in de eerste plaats af, waarom de pols bij de atypische contractie $A_1 B_1$ (fig. 4, pl. I) kleiner is dan normaal, en waarom hij bij $A_2 B_2$ geheel uitblijft. Nemen wij aan, dat het kamermechanogram de juiste uitdrukking is van de drukschommelingen, die in de linker kamer plaatsgrijpen, dan kan het ontstaan van den verkleinden arteriepols gemakkelijk worden verklaard Wij moeten de verkleining en het uitblijven van dien pols dan toeschrijven aan de geringere kracht waarmede het hart zich samentrekt. Immers is het kamermechanogram, dat met $A_1 B_1$ correspondeert, lager dan normaal, terwijl dat, 't welk met $A_2 B_2$ correspondeert, zoo goed als in het geheel geen verheffing vertoont. De overdruk van de linker kamer boven den druk in de aorta is dus bij de eerstgenoemde systole gering geweest en van korten duur, terwijl bij de tweede atypische systole de druk in de kamer nog onder dien der aorta is gebleven.

Hoe eenvoudig en aannemelijk bovengenoemde ver-

klaring ook moge schijnen, zij is toch niet de eenig mogelijke. Want ook als wij onze kamerdrukkromme als onbetrouwbaar zouden willen verwerpen en de kracht der hartscontractie zouden willen beoordeelen uit den vorm van het E. K. G., kan een bevredigende verklaring van de verkleining der polsen worden gegeven.

Immers wegens den korteren duur der diastole, die aan $A_1 B_1$ voorafgaat, is de vulling van de kamers niet zoo volkomen geweest als gewoonlijk bij de systole het geval is. Daardoor moet het slagvolumen zijn verminderd en dus de pols verkleind. Bij $A_2 B_2$ heeft de kamersystole plaats gehad zonder door een voorkamercontractie te zijn voorafgegaan. De atypische kamercontractie is daarbij zóó snel op de laatste typische gevolgd, dat de geheele diastole tot een duur van slechts 0.03 sec. is verkort geworden. De kamer kan zich dus slechts met zeer weinig bloed hebben gevuld en het behoeft geen verwondering te wekken, dat onder die omstandigheden de voortgebrachte pols niet of nauwelijks zichtbaar wordt.

Volkomen dezelfde redeneering, die wij bij de verklaring van het verschil in de polsgrootten van fig. 4, Pl I hebben toegepast, kan dienen bij de bespreking van fig. 5, Pl. I. Vergelijken wij bijvoorbeeld bij deze figuren de polsen, voortgebracht door de atypische contracties $A_1 B_1$ en $A_5 B_5$ met elkaar. Met $A_5 B_5$ correspondeeren een matig hooge kamerdrukkromme en een matige pols, terwijl bij $A_1 B_1$ de kamerdrukkromme zeer laag is en de pols geheel uitblijft.

Nemen wij aan, dat ons kamermechanogram steeds de juiste voorstelling geeft van de drukschommelingen in de linker kamer, dan worden de verkleining en het uitblijven van den pols onmiddellijk uit den vorm en de afmetingen der kamerdrukkromme verklaard. Men moet

daarbij aannemen, dat de kracht der hartscontractie zeer belangrijk kan worden gewijzigd, zonder dat een noemenswaarde wijziging van het E. K. G. valt op te merken.

Maar even eenvoudig en aannemelijk wordt de verklaring, wanneer wij het kamermechanogram als onbetrouwbaar verwerpen en het E. K. G. als maatstaf voor den aard der hartscontractie aannemen. Want wegens den korteren duur der voorafgaande diastole moet de vulling der kamer bij $A_5 B_5$ geringer zijn geweest dan gewoonlijk, terwijl deze bij $A_1 B_1$ nog zeer veel kleiner moet zijn geweest. De variaties in polsgrootten kunnen dus weder even gemakkelijk uit de variaties in de hartsvulling als uit de variaties in de kracht der hartscontracties worden verklaard.

Welke van beide verklaringen is de juiste? Of moeten wij misschien aannemen, dat in onze gevallen steeds twee oorzaken hebben samengewerkt om een polsgolf te verkleinen: de vermindering van de kracht der hartscontractie *en* de geringere vulling der kamer bij het begin der systole? Wij bezitten op dit oogenblik nog geen voldoende gegevens, om deze vraag tot volledige beslissing te brengen. Daar wij mogen verwachten, dat het nadere onderzoek, dat in het laboratorium plaats grijpt, de twijfelachtige punten tot opheldering zal brengen, achten wij het niet wenschelijk, om daarover thans uit te weiden: wij zullen het voor en tegen der verschillende verklaringen hier dus niet uitvoerig gaan behandelen.

IX. Dissociatie tusschen voorkamer- en kamercontracties.

Als voorkamer en kamer gedissocieerd kloppen, staat het aantal slagen per minuut van de voorkamer dikwijls in een eenvoudige verhouding tot dat van de kamer. Een voorbeeld hiervan is de volgende afbeelding (fig. 2, Pl. II). Zij is opgenomen van denzelfden hond als fig. 5, Pl. II; en wel 5 min. na de vierde injectie van 0,1 mg aconitine. Op deze afbeelding zijn de E. K. G. alle atypisch en niet steeds onderling van gelijken vorm. Dit wordt veroorzaakt door de omstandigheid, dat de *P*-toppen in verschillende phasen van het kamer-E. G. vallen. De voorkamers kloppen driemaal in denzelfden tijd, dat de kamers viermaal kloppen. Daar de regelmaat zoowel der voorkamer- als der kamercontracties weinig te wenschen overlaat, ziet men een merkwaardige orde in de verscheidenheid der electrische golven te voorschijn komen. Beschouwt men een willekeurig E. G. nader dan vindt men, dat zijn vorm overeenkomt met dien van het vierde E. G. dat er op volgt en het vierde dat er aan voorafgaat. De beginpunten der vena-polsen en de spitsen der *P*-toppen zijn in een deel der figuur door vertikale strepen aangegeven. Zij vallen ongeveer op gelijke tijdstippen. De intervallen tusschen de beginpunten der vena-polsen

— te beginnen bij a_1 — bedragen achtereenvolgens: 0,26, 0,24, 0,25, 0,26, 0,24, 0,26, 0,25, 0,24, 0,26, 0,25 sec.

De vormen der vena-polsen zijn verschillend, maar men constateert gemakkelijk, dat hierbij weder een even merkwaardige orde in de verscheidenheid van vormen aanwezig is als bij het E. G. Nu heeft evenwel niet iedere vierde maar iedere derde vena-pols een constanten vorm. De verklaring is eenvoudig gelegen in de phase-verschuiving tusschen voorkamer- en kamercontractie, terwijl wij daarbij wel mogen aannemen, dat de kamersystole invloed uitoefent op den vorm van den vena-pols.

Hoe moeten de rhythmus in de kamerdrukkromme en in den arteriepols worden verklaard?

Indien de kamerdrukmetingen volkomen betrouwbaar waren, zouden wij moeten besluiten, dat er om de vierde systole een krachtiger kamercontractie plaatsgreep. Twijfelen wij aan de betrouwbaarheid der drukmetingen, dan kan de verklaring ook hier weer in phaseverschuiving worden gezocht.

Er zijn onder onze verzameling van krommen een groot aantal aanwezig, waarin voorkamers en kamers gedissocieerd kloppen. Doch wij reproduceeren daarvan nog slechts één voorbeeld, fig. 3, Pl. II. De kamers kloppen hier 5 maal tegen de voorkamers ongeveer 4 maal. Maar de rhythmus is niet zoo constant als bij de voorgaande figuur, zoodat de regelmaat in het terugkeeren van precies denzelfden vorm telkens na vijf kamer-E. G. wel iets te wenschen overlaat. Alle kamercontracties zijn autonoom en heterotoop, haar oorsprong nemende in den linker tak van den bundel.

De kamerdrukkrommen vertoonen over de geheele

figuur een duidelijke alternatie, en bij de arterieele polsen is de alternatie zóó sterk, dat de kleine polsen op vele plaatsen bijna geheel onzichtbaar worden.

Over deze verschijnselen wordt in het hoofdstuk over pulsus alternans uitvoerig gesproken, zoodat wij ze hier met stilzwijgen kunnen voorbijgaan.

X. Kan de prikkel in den atrio-ventriculairen verbindingsbundel van de kamers naar de voorkamers worden geleid, zoodat de normale slagorde in het hart wordt omgekeerd?

Verschillende onderzoekers beantwoorden bovenstaande vraag bevestigend. Voor zoover ik heb kunnen nagaan is Mac William [1]) de eerste geweest, die de aandacht op dit punt heeft gevestigd en de vraag nader experimenteel heeft onderzocht.

Hij merkte op, dat bij electrische prikkeling der kamer zich dikwijls de voorkamer ook contraheerde en wel korten tijd na het begin der kamercontractie. Zeer gemakkelijk is het, schrijft hij, een omkeering der slagorde te verkrijgen, als men de kamer rhythmisch prikkelt in iets grooter frequentie dan de eigen rhythmus van de voorkamers op dat oogenblik. Eventueel kan men door gelijktijdige vagusprikkeling de frequentie der voorkamers verlagen. en zoo het experiment vergemakkelijken.

Eenige jaren later schrijven Bayliss en Starling [2]) o. a.: „The fact, that this reversed sequence is abolished by the Wooldridge ligature and may be excited in the bloodless excised heart shows conclusively, that it is subject to the same conditions, and brought about by

[1]) The Journal of Physiol. 1888.
[2]) The Journal of Physiol. 1892.

the same mechanism as normal sequence. At the same time there is no doubt, that there is a greater resistance to impulses passing across the auricular junction in the reversed than in the normal direction In many cases this reversed contraction does not succeed. We stimulate the ventricles three or four times a second, and the auricles either continue beating at the same rate as before or they follow the ventricle only partially, dropping one beat out of every three or four . . . ."

Ook Cushny [1]) zag enkele malen deze omkeering der slagorde. Ook hij komt tot de conclusie dat de atriumcontractie het gevolg is van een prikkel uitgaande van de kamer en grondt deze meening op de volgende twee argumenten.

1e. Het interval tusschen kamer- en voorkamercontractie is steeds ongeveer gelijk en iets langer dan bij de normale slagorde het interval tusschen voorkamer- en kamersystole

2e. Als de frequentie der kamer verandert, verandert de frequentie der voorkamer evenveel, zoodat beide gelijk blijven Het is Cushny evenwel niet gelukt den overgang van normale slagorde in omgekeerde slagorde nauwkeurig na te gaan.

Maar deze argumenten komen ons niet afdoende voor. Want al komt de voorkamercontractie later dan de kamersystole, al is het interval tusschen beiden constant, al zijn de frequentieveranderingen der voorkamer gelijk aan die der kamer, dan is daarmede nog geen oorzakelijk verband tusschen beide aangetoond. Immers kunnen voorkamers en kamers volkomen gedissocieerd kloppen en toch met gelijke frequentie. Stellen wij ons voor, dat

[1]) T a p.

de prikkelbaarheid van een der takken van den bundel, die in normale omstandigheden zooveel lager is dan die van den pace-maker van het hart, door een of andere oorzaak, in ons geval bijvoorbeeld door de werking van aconitine, even groot geworden is. Dan zijn alle voorwaarden aanwezig om heterotope autogene kamercontractie te verkrijgen, die dezelfde frequentie als de voorkamercontracties vertoonen en toch volkomen daarvan onafhankelijk zijn. Voorkamers en kamers kloppen gedissocieerd. Een voorkamercontractie veroorzaakt geen kamercontractie meer, omdat de prikkel, die van de voorkamer naar de kamer wordt gezonden, deze bereikt op een oogenblik dat zij refractair is.

Evenwel, terwijl wij de deugdelijkheid der argumenten bestrijden, die worden aangevoerd, om te bewijzen, dat in bepaalde omstandigheden de prikkel van de kamers door den verbindingsbundel naar de voorkamers wordt geleid, zoo behoeven wij toch nog niet de aanwezigheid van alle oorzakelijk verband tusschen kamer- en voorkamercontractie te loochenen. Het zou immers ook wel mogelijk zijn dat de voorkamercontractie een mechanische oorzaak had, b.v. in den schok, welken het atrium bij de kamersystole ontvangt. Maar het feit, dat de ligature van Wooldridge de omkeering der slagorde tegen gaat, pleit tegen deze voorstelling.

Wat heeft het electrocardiographisch onderzoek op dit punt geleerd? Het zou de kwestie tot klaarheid kunnen brengen. Want als een prikkel in omgekeerde richting door den bundel van His loopt, den knoop van Tawara bereikt en van hieruit een voorkamersystole verwekt, dan mogen wij verwachten dat top *P* negatief is, zooals bij de experimenteel teweeggebrachte „junctional beats" ook werkelijk het geval is.

In „The mechanism of the heartbeat" zegt Lewis[1]) hieromtrent het volgende: „Considerable interest centres around the auricular electric complexes of the retrograde beats. They fall with the ventricular complexes and are consequently difficult to disentagle in a pure form..... We should have been led to expect a completely invertde type of complex, but apparently it does not occur; at all events, the records so far obtained show it to be at the most only partially inverted."

Zooals men ziet, geeft Lewis zich wel rekenschap van de moeilijkheid, die ontstaat wanneer men in bepaalde gevallen een omkeering der prikkelingsgeleiding wil aannemen, zonder dat daarbij de *P*-toppen negatief zijn. Maar hij gaat toch niet zóó ver, dat hij de mogelijkheid van de „reversed beats" geheel verwerpt.

„It must been remembered", vervolgt hij, „that we have but very few pictures of the complex in „nodal" beats, and that while complete inversion has been present in these, it may not be universally the case."

Wat Lewis als een moeilijkheid beschrijft, is voor ons een onoverkomelijke hinderpaal. De richting, waarin de prikkel over de voorkamers heenschrijdt, bepaalt de richting van den daardoor teweeggebrachten electrischen stroom, hetgeen onmiddellijk door het experiment wordt bewezen.

Maar wij moeten de vraag nog van een ander standpunt uit bezien. In pathologische omstandigheden bij den mensch komen meermalen negatieve toppen *P* voor. Deze worden verklaard, door aan te nemen, dat de prikkel de voorkamers niet bereikt van den sino-auriculairen knoop, maar zijn oorsprong neemt in een lager gedeelte der voorkamer zelf. Dit lagere gedeelte is uit den aard

[1]) p. 158.

der zaak dichter bij den knoop van Tawara gelegen dan de pace-maker. De prikkel bereikt den knoop van Tawara dus eerder dan in normale omstandigheden met dit gevolg, dat het interval tusschen voorkamer- en kamercontractie wordt verkleind. In het handboek van Lewis[1]) worden hiervan eenige treffende voorbeelden gegeven.

De prikkel kan zeer laag in de voorkamer, in de onmiddellijke nabijheid van den knoop van Tawara ontstaan. Onder deze omstandigheden zou men kunnen zeggen, dat hij in den knoop zelf zijn oorsprong neemt en den rhythmus van het hart als „nodal rhythm" beschrijven. Maar wij moeten er nadrukkelijk op wijzen, dat hiermede nog niet de mogelijkheid van geleiding door den bundel in tegengestelde richting bewezen is. Het bewijs van een zoodanige geleiding moet op andere wijze worden geleverd: Veronderstel, dat er een autogene heterotope kamercontractie plaats grijpt, die haar oorsprong neemt in een der takken van den bundel. De prikkel zou nu niet alleen langs de vezelen van den bundeltak naar de kamerspier, maar ook omgekeerd naar den knoop van Tawara moeten worden geleid en van hieruit de voorkamers moeten bereiken. Hij zou dus behalve een atypisch kamer-E G. nog een negatieven *P*-top moeten te voorschijn roepen, die òf tegelijk met het kamer-E.G. òf door een klein interval daarvan gescheiden zichtbaar zou moeten worden.

Valt de *P*-top met het kamer-E.G. samen, dan moet hij steeds ongeveer in dezelfde phase der kamercontractie te voorschijn komen. Bestaat er een interval tusschen beide E.G , dan moet dat interval steeds ongeveer gelijk blijven.

---

[1]) Men zie bijv. p. 181 en fig. 218.

Verder zou nog het experimenteele bewijs voor de aanwezigheid eener omgekeerde geleiding moeten worden geleverd door aan te toonen, dat na doorsnijding van den verbindingsbundel de bestaande gelijkheid van kamer- en voorkamerrhythmus werd opgeheven.

Maar nog geheel afgezien van deze laatste proef zijn er tot nog toe, althans voor zoo ver ons bekend is, geen krommen gepubliceerd, die aan de genoemde eischen voldoen.

In de literatuur vindt men tallooze E.K.G. van autogene heterotope kamercontracties, en wij beschikken zelf over een groot aantal dezer krommen, die in den loop van verscheidene jaren in het laboratorium zijn verzameld. Indien de mogelijkheid bestond, dat de prikkelingsgeleiding in tegengestelde richting plaats greep, zouden wij mogen verwachten, dat daaronder eenige, — zij het ook nog zoo weinige, — E. K. G. zouden voorkomen, die aan bovengenoemde eischen voldeden. Daar dit, zooals reeds opgemerkt werd, niet het geval is, moeten wij voorloopig betwijfelen, of de prikkel werkelijk wel van een tak van den bundel door den knoop van Tawara heen de voorkamers kan bereiken.

Lichten wij thans onze beschouwingen met een voorbeeld toe.

Fig. 1, Pl. II, die reeds eerder ter sprake is gekomen, toen wij over de kracht der hartscontractie handelden, is verkregen van een hond bij welken drie inspuitingen van resp. 0.1, 0.2 en 0.5 mg aconitine zijn verricht. Wij zien op onze afbeelding eerst eenige systolen, waarbij het E.K.G. typische voorkamertoppen en typische kamertoppen vertoont, doch de laatste volgen onmiddellijk op de eerste, zonder het gewone interval tusschen top *P* en top *R*. Daar de prikkel, om van de voorkamer op

de kamer over te gaan, steeds een zekeren, zij het ook korten, tijd noodig heeft, moeten wij aannemen, dat de kamercontracties hier niet het gevolg zijn van de voorkamercontracties. Slaan wij geen acht op den vorm der *P*-toppen en nemen wij alleen in aanmerking, dat zij zeer dicht bij het kamer-E.G. staan, dan zouden wij ons kunnen voorstellen, dat de prikkel telkens in de onmiddellijke nabijheid van den knoop van Tawara of in dien knoop zelf zijn oorsprong had genomen. Van hieruit zou hij dan eenerzijds naar de kamers, anderzijds naar de voorkamers zijn heen geleid. Maar de vorm der *P*-toppen is met deze voorstelling in strijd. Deze toppen zijn positief en dus moet de prikkelings-geleiding noodzakelijk in de richting van den pacemaker naar den knoop van Tawara en niet omgekeerd hebben plaats gehad.

Het geringe interval, dat er aanwezig is tusschen het begin der voorkamer- en het begin der kamercontractie moet aldus worden verklaard: De kamers volbrengen autogene homotope contracties, die hun oorsprong in den knoop van Tawara hebben. Onafhankelijk van de kamers volbrengen de voorkamers haar contracties, die wel, zooals gewoonlijk, in den pacemaker beginnen, maar niet door den auriculo-ventriculairen knoop naar de kamers overgaan. Ofschoon dus beide in ongeveer denzelfden rhythmus kloppen, is er volkomen dissociatie tusschen voorkamers en kamers. Hadden wij de werking van voorkamer en kamer slechts mechanisch geregistreerd, dan zou het ons onmogelijk zijn geweest, met zekerheid aan te toonen, dat wij hier niet met zoogenaamde nodal beats te maken hadden. Het E. K. G. levert ons echter de daartoe noodige gegevens.

Wij moeten thans nog de overige contracties der af-

beelding bespreken. Zij zijn, zooals wij op den eersten blik zien, heterotope autogene contracties uitgaande van den linker tak van den bundel. In de toppen B_4, B_5 en B_6 zien wij een duidelijken voorkamertop, die op ongeveer denzelfden tijd na het begin der kamercontractie te voorschijn komt. Hier hebben wij dus een typisch voorbeeld van omgekeerde slagorde. Eerst begint de kamer bij A_4, A_5 en A_6 telkens gevolgd door de voorkamer bij P_8, P_9 en P_{10}. Maar is door deze omgekeerde slagorde nu ook bewezen, dat de prikkelingsgeleiding in tegengestelde richting heeft plaats gehad?

In geenen deele.

In de eerste plaats vestigen wij de aandacht op de richting van den P-top. Ofschoon deze niet op een horizontaal stuk der kromme oprijst, is het toch gemakkelijk te zien, dat hij positief is. Daartoe trekke men de opgaande lijn van den B-top van het atypische kamer-E.G. slechts door in den zuiveren vorm zooals deze zich bijv. in B_1, B_2 en B_3 vertoont. Alle twijfel wordt dan opgeheven. Een tweede, even afdoende bewijs voor het positief zijn van den P-top wordt geleverd door zijn gespleten spits. De splijting is zoowel in P_8, P_9 en P_{10} als in P_4 duidelijk zichtbaar.

Het positief zijn van den P-top sluit onmiddellijk de mogelijkheid van een prikkelingsgeleiding in omgekeerde richting uit.

Maar ook al was P negatief, toch zou in onze figuur de omgekeerde slagorde niet door omgekeerde prikkelingsgeleiding maar door dissociatie moeten worden verklaard. Dat bij de kamercontracties AB_4, AB_5 en AB_6 de voorkamertop telkens in ongeveer dezelfde phase van het kamer-E.G. valt, is slechts toevallig. Bij P_7 geeft een spits in de opgaande lijn, bij P_6 geeft een verhooging

van den top B_2 en een gespleten zijn van de spits van dezen top aan, dat wij hier met voorkamercontracties hebben te maken, die in andere phasen der kamercontracties vallen.

Van P_5 is niets zichtbaar. Vermoedelijk valt de top hier samen met de spits van A_1 en dat P_1, P_2, P_3 en P_4 even vóór het kamer-E.G. tot stand komen, hebben wij boven, bij de beschrijving der eerste drie E. K. G. der figuur, reeds opgemerkt.

Er zijn dus, met den hypothetischen P_5 medegerekend, een groot aantal P-toppen aanwezig, die, ofschoon hun onderlinge afstanden niet volkomen aan elkaar gelijk zijn, door hun plaatsing in de verschillende phasen van het E. K. G. voldoende aantoonen, dat wij hier een geval van dissociatie vóór ons hebben.

XI. Pulsus alternans.

Een der merkwaardigste verschijnselen uit de Physiologie en Pathologie is de pulsus alternans. Sinds T r a u b e in 1872 het eerste geval beschreef, hebben tal van onderzoekers zich met dit onderwerp bezig gehouden. Vol raadselen en tegenstrijdigheden als het verschijnsel zich voordoet, is echter nog geen theorie er in geslaagd, een bevredigende verklaring van dezen polsvorm te geven.

Bij den pulsus alternans wisselen grootere en kleinere polsgolven elkander regelmatig en op onderling ongeveer gelijken afstand af. Ook de ictus cordis is afwisselend sterker en zwakker; registreert men echter pols en ictus gelijktijdig, dan blijkt in sommige gevallen de krachtigere ictus bij den grooteren pols te behooren, zooals men a priori zou verwachten; in andere gevallen gaan echter krachtigere ictus en kleinere pols samen.

De E. K. G. zijn bij de grootere en kleinere polsen gelijk van vorm, echter verschillen de toppen, vooral de *R*'s, in hoogte. Ook hier is geen vaste regelmaat. Nu eens gaat het E. K. G., dat de hoogste toppen vertoont, samen met de grootere polsgolf, dan weer met de kleinere. Soms is in het E. K. G. geen spoor van alternatie te zien en in den pols wel, soms is het juist omgekeerd.

Alle klinische onderzoekers leggen er nadruk op, dat het verschijnsel zeer constant is en dagen, soms

weken lang aanhoudt. Als het verdwenen is, kan men door vermoeienis dikwijls weer een pulsus alternans opwekken. Aan den anderen kant zijn alle physiologen het eens over de groote moeilijkheid een pulsus alternans in het experiment te voorschijn te roepen, en over de groote onstandvastigheid ervan, waardoor de registratie dikwijls lastig, soms onmogelijk wordt. Tot de vergiffen, die pulsus alternans plegen op te wekken, behoort ook aconitine. Deze alternatie is echter gemeenlijk kort van duur en gaat spoedig weer in een allorhythmie over.

De theoriëën, welke over den pulsus alternans zijn opgesteld, trachten dezen polsvorm te verklaren door een stoornis in het hart zelve. Wij hopen in het volgende aan te toonen, dat men den invloed van den bloedsdruk niet mag verwaarloozen, al is men in vele gevallen met de verandering van den bloedsdruk als eenig agens nog niet in staat een pulsus alternans te voorschijn te roepen.

Fig. 4, Pl. II, beeldt een der photographische opnamen af, waarbij het ons gelukt is, een alternans te registreeren Zij betreft een hond met intacte vagi, wien in twee injecties resp. 0,15 en 0,4 mg aconitine is ingespoten. De wijzer van den venapols heeft op deze plaat niet geschreven. 1 mm der horizontale lijnen komt met 0,04 sec. overeen.

Bij onze bespreking beginnen wij met het verschijnsel, dat bij den pulsus alternans het meest op den voorgrond treedt, de pols zelf. Wij zien, dat bij den 6^{den} polsslag op de plaat de alternans begint. Het verschil in hoogte tusschen grootere en kleinere polsslagen is gedurende de eerste slagen nog niet zeer groot, slechts 1,5 mm; het wordt echter geleidelijk grooter, terwijl op het laatste gedeelte der plaat de kleinere polsslagen zelfs geheel

uitblijven. Daar is polshalveering opgetreden. Met het meer en meer uitgesproken zijn van den alternans gaat een geleidelijke rijzing van den arterieelen bloedsdruk gepaard.

Verder merken wij nog een belangrijke bijzonderheid van den bloedsdruk bij de kleine en de groote polsgolven op. Bij het begin der kleinere polsgolven is de arterieele bloedsdruk iets hooger dan bij het begin der grootere. Als typen zullen wij met elkander vergelijken den 8sten met den 9^{den}, en den 16^{den} met den 17^{den} pols der plaat.

Het beginpunt van den kleineren pols N^{o}. 9 ligt op de plaat 0,4 mm boven het beginpunt van den daaraan voorafgaanden grooteren pols. Het niveauverschil van 1 mm op de plaat correspondeert met een verschil in bloedsdrukking van ongeveer 12 mm Hg, waaruit volgt, dat de kleinere pols N^{o}. 9 bij een ongeveer 5 mm hoogeren bloedsdruk begint dan de grootere pols N^{o}. 8.

Op overeenkomstige wijze vinden wij, dat de kleinere pols No. 17 bij een ongeveer 11 mm hoogeren bloedsdruk begint dan de grootere pols No. 16.

Vergelijken wij de kromme van den bloedsdruk met die van het kamermechanogram, dan valt ons dadelijk op, dat het verschil tusschen twee opvolgende kamerdrukverheffingen veel geringer is dan dat tusschen de daarbij behoorende polsen. Terwijl het verschil tusschen den 8sten en 9^{den} polsslag duidelijk voor den dag treedt, kost het eenige moeite, om verschil tusschen de 8ste en 9de kamerdrukverheffing te vinden. Bij nadere beschouwing ziet men als eenig verschil, dat het laatste topje tijdens de systolische verheffing van den wijzer 0,5 mm lager is bij de 9de dan bij de 8ste systole. Tusschen de systolen No. 16 en No. 17 is dat verschil 1 mm geworden. Wij merken hierbij nog op, dat de laatste top der kamer-

kromme No. 17 niet lager is geworden, doch dat de laatste top van systole No. 16 is verhoogd.

In het laatste gedeelte der plaat, waar het alterneeren van den pols meer en meer uitgesproken te voorschijn komt, zoo zelfs dat de kleine polsen geheel verdwijnen, worden ook de verschillen in den vorm der kamerdrukkromme grooter. Vergelijken wij bijv. de kamerdrukkromme 26 met 27, of 28 met 29, dan valt het dadelijk op, dat het polslooze mechanocardiogram haar plateau heeft verloren. Ook het maximum der bereikte drukking is iets lager, maar het is vooral de vorm der kromme, die is gewijzigd, terwijl de inhoud der geheele figuur is verkleind.

Het zou zeker belangrijk zijn, om de absolute maten der drukkingen te kennen, die van oogenblik tot oogenblik in de linker kamer hebben geheerscht. Wij zouden die waarden dan onmiddellijk kunnen vergelijken met de arterieele bloedsdrukking en kunnen nagaan, wanneer de kamerdruk *wel*, wanneer hij *niet* toereikend is, om den arterieelen druk te overwinnen. In hoofdstuk VIII maakten wij er reeds op opmerkzaam, dat als de kamerdruk slechts even onder den arterieelen druk blijft, de pols niet tot stand kan komen.

Maar het meten der drukkingen in absolute maten heeft bij de door ons toegepaste methoden zijn eigenaardige moeilijkheden. De absolute maten, die bij fig. 4, Pl. II zijn berekend, hebben iets onzekers behouden en moeten daarom hier onbesproken blijven.

Hoe moet in ons geval het alterneeren van den pols worden verklaard? Stellen wij ons op het standpunt, dat ons mechanocardiogram de juiste uitdrukking is van de kracht, die door de hartspier wordt ontwikkeld, dan ligt het voor de hand, om den alternans in de

eerste plaats toe te schrijven aan een regelmatige afwisseling in de kracht der hartscontractie. In het eerste gedeelte der plaat zijn de verschillen in de mechanocardiogrammen wel uiterst klein, maar zij zijn toch zichtbaar, terwijl zij in het laatste gedeelte der plaat opvallend groot zijn.

Wij herhalen hier, dat een nader onderzoek in het laboratorium in gang is naar de betrouwbaarheid van ons mechanocardiogram, zie hierover hoofdstuk VII. Maar ook, als men zich op het standpunt wenscht te stellen, dat onze mechanocardiogrammen onbetrouwbaar zijn en geheel moeten worden verworpen, kan een niet onbevredigende verklaring van den alternans worden gegeven.

Maken wij van het E. K. G. gebruik, als een hulpmiddel om de kracht der hartscontractie te beoordeelen, dan moeten wij besluiten, dat de systolen in de figuur alle even sterk zijn geweest. Want de E. K. G. bieden onderling slechts kleine, nauwelijks noemenswaardige verschillen aan, terwijl van alternatie geen spoor kan worden waargenomen.

Terloops zij opgemerkt, dat de vorm der E K. G. eenigszins ongewoon is. De (*QRS*)-groep is sterk negatief en de *T*-top van elke vorige contractie is vermoedelijk met den *P*-top van elke volgende versmolten, een bijzonderheid, die evenwel geen invloed heeft op de waarde van ons betoog.

De alternatie van den pols moet nu worden toegeschreven aan de omstandigheid, dat de kracht van het hart zoozeer verminderd is, dat de kamer nog slechts in staat is een matigen arterieëlen bloedsdruk te overwinnen. Zij kan zich niet meer bij elke systole volkomen ledigen, en dat wel des te minder, al naar mate de

arterieele bloedsdrukking hooger is. Telkens nadat een groote pols is tot stand gekomen, is de bloedsdruk verhoogd; de volgende pols moet dus kleiner worden. Telkens nadat een kleine pols is tot stand gekomen, is de bloedsdruk verlaagd en de volgende pols moet dus noodzakelijker wijze weer grooter worden.

Onze figuur is geheel met deze verklaring in overeenstemming. Wij merkten boven reeds op, dat de arterieele bloedsdruk telkens bij het begin der kleinere polsen hooger is dan bij het begin der grootere, en dat verder het alterneeren der polsen sterker is geaccentueerd in het laatste deel der figuur, waar de polskromme ook inderdaad een algemeene stijging van den druk te zien geeft.

Bij bovenstaande beschouwing moeten nog twee omstandigheden in acht worden genomen. In de eerste plaats bedenke men, dat het door ons gebruikte kymographion niet vrij was van eigen bewegingen met dat gevolg, dat de toppen der polsgolven in de figuur belangrijk hooger reiken dan het niveau, dat met de werkelijk aanwezige drukkingen zou overeenkomen.

In de tweede plaats zijn, zooals wij reeds in hoofdstuk VIII hebben opgemerkt, de drukkingen in de aorta vlak bij het hart hooger dan die in een ver van het hart verwijderde arterie. De drukverschillen die in onze figuur tusschen het begin van een grooten en het begin van een kleinen pols aanwezig zijn, moeten in de aorta meer zijn geaccentueerd. En het zijn juist de aorta-drukkingen, die bij onze bovengegeven beschouwingen van waarde zijn.

Kahn en Starkenstein hebben bij hun studie over den pulsus alternans bij glyoxylzuurvergiftiging opgemerkt, hoe men een pulsus alternans tot oogen-

blikkelijke verdwijning kan brengen door een injectie van een kleine hoeveelheid chinine of chloralhydraat Zij verklaren dit verschijnsel door de sedatieve werking van deze stoffen op het hart.

Het komt mij evenwel voor, dat hun verklaring niet kan worden staande gehouden. Want het is bekend, dat zoowel chinine als hydras chlorali slechts in grootere doses op het hart zelf werken, terwijl de door hen geinjicieerde hoeveelheid hydrochloras chinini (30 mg) beslist klein moet worden genoemd De gebruikte dosis chloralhydraat wordt niet opgegeven.

Verder werken zoowel chinine als chloralhydraat reeds in kleine hoeveelheden bloedsdrukverlagend. Het schijnt mij dus wel waarschijnlijk toe, dat een bloedsdrukdaling ten gevolge van de injectie van één dezer stoffen, de oorzaak was van het verdwijnen van den pulsus alternans.

Zooals uit fig. 4, Pl. II blijkt behoeven de variaties in den bloedsdruk niet groot te zijn, om onder bepaalde omstandigheden een pulsus alternans te doen komen of gaan.

Ik had mij voorgenomen, den invloed der arterieele bloedsdrukking op den pulsus alternans nader te onderzoeken, door met behulp van angioplegica als bijv. amylnitriet en angiotonica als bijv. adrenaline opzettelijke variaties in den bloedsdruk teweeg te brengen Ik mocht verwachten dat bij de toediening der angioplegica de alternans zou verzwakken of verdwijnen, en dat hij bij de toediening van angiotonica weer meer geaccentueerd te voorschijn zou komen.

Maar de pulsus alternans, die met aconitine verkregen kan worden, is voor dergelijke proeven te onbestendig.

Aangelokt door de beschrijving van Kahn en Starkenstein, besloot ik te trachten met glyoxylzuur een langer durenden alternans te voorschijn te roepen.

Ik had tot mijn beschikking circa 75 gram glyoxylzuur, door de fabriek van Merck speciaal voor het Physiologisch Laboratorium bereid en van groote zuiverheid. Het bevatte slechts sporen oxaalzuur. Tot mijn spijt heb ik echter bij twee honden, noch met een 5 %, noch met een 10 % oplossing een pulsus alternans kunnen opwekken, hoewel ik de enorme hoeveelheid van 5 gram intraveneus inspoot. De hartswerking werd regelmatig zwakker en de dieren stierven zonder een pulsus alternans vertoond te hebben De vraag lijkt mij dan ook gewettigd of zuiver glyoxylzuur wel een pulsus alternans kan teweegbrengen, en of deze niet veeleer door aanwezige verontreinigingen van het praeparaat wordt veroorzaakt.

Wij zien er voorloopig van af, om een keuze te doen tusschen de beide verklaringen van den pulsus alternans, zooals wij die boven hebben gegeven: alternatie in de kracht der systole of invloed van de arterieele bloedsdrukking op een verzwakt hart. Bovendien mag de mogelijkheid, dat beide invloeden samenwerken, niet uit het oog worden verloren.

Wij zullen thans overgaan tot de bespreking van eenige andere photogrammen, waarop een door aconitine verkregen pulsus alternans geregistreerd is.

De twee volgende textfiguren 4 en 5 zijn afkomstig van een hond van 18.5 kg, en kort na elkaar opgenomen. In drie injecties was te zamen 0.8 mg aconitine ingespoten. Terloops wil ik nog even vermelden, dat

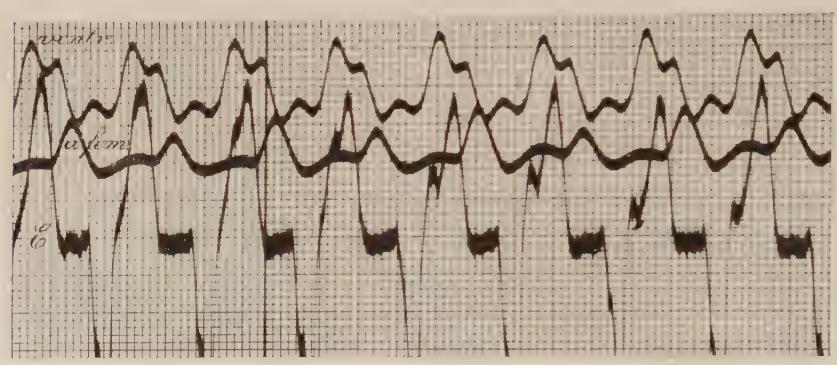


Fig. 4.
Hond No. 8; 0.8 mg aconitine. Pulsus alternans bij autonome heterotope systole's van het linker kamer-type. *Ventr.*, drukking in linker kamer; *a. fem.*, bloedsdrukking in a. femoralis; *E*, electrocardiogram. Absc. 1 schaald. = 0.02 sec Ordin. 1 schaald. = 10^{-4} Volt. Er is nauwelijks een alterneeren in de kamerdrukkromme bemerkbaar.

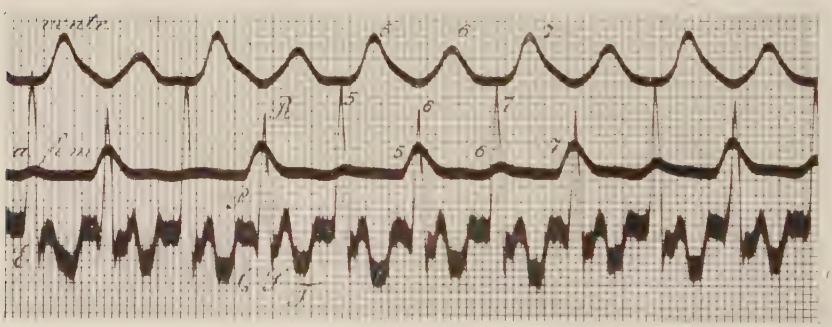


Fig. 5.
Dezelfde hond als van textfig. 4. Pulsus alternans tijdens het registreeren van normale E. K. G. In alle drie krommen is een alterneeren aanwezig, het sterkst in de kromme der a. fem., waar de kleine polsen op sommige plaatsen geheel verdwijnen. De hooge *R*-toppen correspondeeren met groote kamerdrukverheffingen en groote polsen. De beteekenis der letters en de waarde der schaaldeelen is als die der vorige textfiguur 4.

tusschen de beide photogrammen in nog een opname verricht werd, waarop alle krommen een volkomen normalen vorm hebben.

Op textfiguur 4, die over de geheele lengte van het hier gereproduceerde stuk een duidelijk alterneerenden pols vertoont, kan vooral de tweede verklaring, — de invloed van de arteriëele bloedsdrukking op een verzwakt hart, — in toepassing gebracht worden. Want een duidelijke alternatie is noch in de kamerdrukkromme, noch in het E. K. G. bemerkbaar.

De kamerdrukkromme vertoont slechts uiterst kleine verschillen, en de variaties, die in het E. K. G. zichtbaar zijn, worden gereedelijk verklaard door de voorkamertoppen, die in verschillende phasen van het kamer-E. G. te voorschijn komen. Wij hebben hier weder een geval van volkomen dissociatie tusschen voorkamers en kamers voor ons, terwijl deze laatste autonome heterotope contracties volbrengen.

De eenige, duidelijk voor den dag tredende alternatie is behalve die der polshoogte zelf, die van den bloedsdruk: het is gemakkelijk zichtbaar, dat de bloedsdruk bij het begin der kleine polsen steeds — zij het dan ook maar weinig — hooger is dan bij het begin der groote.

Textfiguur 5 biedt een geheel ander beeld aan dan textfiguur 4. Niet alleen in de polshoogten, maar ook in de kamerdrukkrommen en in het E. K. G. is de alternatie duidelijk uitgesproken, terwijl de bloedsdruk bij het begin der groote polsen geen verschil aanbiedt met den druk, welke bij het begin der kleine polsen heerscht. Hier hebben wij dus een voorbeeld, waarop de eerste verklaring, alternatie in de hartswerking, de juiste schijnt te zijn.

De E. K. G. met de hoogste toppen, in 't bijzonder met de hoogste toppen *R*, correspondeeren hier met de krach-

tigere kamersystolen. Zij bezitten geen Q-top, terwijl de E. K. G. welke met de zwakkere systolen correspondeeren, een duidelijke Q-top vertoonen.

Ten slotte zeggen wij een woord van den pulsus pseudo-alternans, zooals die in het begin van fig. 5, Pl. II zichtbaar is. Deze kromme werd verkregen van een hond van 19 kg, 20 minuten nadat hem achtereenvolgens 4 injecties van 0,1 mg aconitine waren gegeven:

Zonder electrocardiographisch onderzoek zouden de eerste acht polsen der figuur worden opgevat als te zijn veroorzaakt door een echten alternans, maar de E. K. G. leeren in een oogopslag, dat de afwisseling in de polsgrootte hier samenhangt met een hartbigeminie. Om de andere systole volbrengt het hart een autonome, heterotope contractie, uitgaande van den linker tak van den bundel. Deze atypische systole volgt snel op de typische en wordt door een betrekkelijk lange pauze gevolgd. Tusschen de typische en atypische contracties verloopt een tijd van ongeveer 0,26 sec.; tusschen de atypische en eerstvolgende typische 0,35 sec. Het verschil bedraagt 0,09 sec. Als onder zoodanige omstandigheden de polsen in hoogte afwisselen, mogen wij niet meer van een pulsus alternans spreken.

De figuur geeft nog aanleiding tot het maken van een aantal opmerkingen. In de eerste plaats zeggen wij een woord van den vena-pols, die merkwaardiger wijze in de eerste zeven toppen een geringe, maar toch onmiskenbare alternatie vertoont. De hooge toppen van den vena-pols worden door de kleinere arterie-polsen gevolgd en omgekeerd volgt op elken lagen vena-golftop een grootere arterie-pols.

Zouden wij hier met een werkelijke alternatie in de krachtsontwikkeling der rechter voorkamer hebben te

maken? Waarschijnlijk niet. Wij zagen boven, dat de atypische kamercontracties telkens zoo snel op de typische volgen, dat zij slechts kleine arterie-polsen doen ontstaan. Maar tegelijkertijd vormen deze snel intredende contracties een beletsel voor de vrije strooming van het bloed van de voorkamers naar de kamers. Want deze laatste beginnen zich reeds te contraheeren, voordat de voorkamercontractie geheel ten einde is. En de aldus alterneerend ontstaande bemoeilijking van den bloedstroom moet een alterneerende drukverhooging in de venae, bijgevolg een alterneerenden venapols doen ontstaan.

De toppen der vena-golven, die in de figuuur met *a* zijn aangegeven, hebben onderling zoo goed als gelijke afstanden, hetgeen bewijst dat de venae regelmatig hebben geklopt. Ook uit het E. K. G. kan hetzelfde bewijs worden geput met behulp der *P*-toppen. Het interval tusschen *P* en *a* is in onze figuur gelijk, nl. 2,7 schaald. = 0,054 sec.

Van het kamermechanogram merken wij op, dat in de eerste zeven systolen hier ook alternatie aanwezig is. Verder dat het interval tusschen elke hooge drukverheffing en de daarop volgende lage ongeveer 0,30 sec., het interval tusschen een lage verheffing en de daarop volgende hoogere ongeveer 0,31 sec. bedraagt. Het verschil tusschen de beide intervallen is slechts 0,01 sec Vergelijken wij dit met het verschil, dat tusschen de intervallen van de E. K. G. bestaat, dan merken wij op, dat beide bedragen niet met elkaar overeenkomen. Dit verschijnsel wordt veroorzaakt door de omstandigheid, dat de kamerdrukverheffing betrekkelijk snel, — en wel na 0,06 sec., — op ieder typisch kamer-E. G. volgt, terwijl er een tijd van 0,014 sec. verloopt tusschen het

begin van een atypisch E. G. en het begin van het daarbij behoorende mechanische effect. De wijze, waarop de prikkelingsgeleiding door de kamer plaats heeft, bepaalt den weg, dien de contractiegolf in de kamerspier volgt, en blijkbaar heeft deze laatste een belangrijken invloed op het oogenblik, waarop de drukverhooging in de kamerholte kan worden geconstateerd.

Zeer merkwaardig zijn de intervallen tusschen de groote en de kleine polsen. Tusschen het begin van een grooten en het begin van een daarop volgenden kleinen pols bedraagt het interval 0,33 sec.; tusschen een kleinen en den daarop volgenden grooten pols 0,28 sec. De lange intervallen tusschen de polsen correspondeeren dus met de korte intervallen tusschen de kamerdrukverheffingen, en omgekeerd. Dit zeer opvallende verschijnsel moet verklaard worden door de variaties in den arterieelen bloedsdruk. Na iederen grooten pols is de aortadruk verhoogd, zoodat bij de eerst komende systole de contractietoestand der hartspier in een verder stadium moet zijn voortgeschreden, voordat de aortakleppen kunnen worden geopend. Na een kleinen pols is de aortadruk verlaagd, zoodat de kamer eerder in staat is, dien te overwinnen.

Indien men zonder de hulp van het E K. G. bij een patient een pols zou registreeren, die met de kromme van onze figuur overeenkwam, zou men zonder aarzelen geneigd zijn, dien tot een echten pulsus alternans te verklaren. Het in de kliniek gebruikelijke criterium, dat de afstand tusschen een grooten pols en den daarop volgenden kleineren niet geringer mag zijn dan van dienzelfden grooten pols tot den daaraan voorafgaanden kleinen, is hier vervuld. De grootere polsen komen hier zelfs vroeger dan de kleinere te voorschijn. Toch zou de

diagnose verkeerd zijn gesteld, hetgeen door een electrocardiographische opname met zekerheid zou kunnen worden uitgemaakt.

In het midden der figuur merken wij een aantal volkomen regelmatige hartscontracties op met normale, typische E. K. G., en regelmatige arterie- en vena-polsen. Maar na P_{12} komt opnieuw een onregelmatigheid te voorschijn: de R-top van het kamer-E. G. wordt minder hoog, de P-top minder diep. Het interval tusschen P_{13} en het daarop volgende kamer-E. G. is grooter dan de overeenkomstige intervallen bij de overige systole's, en de vorm van het kamer-E. G. is belangrijk gewijzigd. Het is alsof er zich een bemoeilijking in de geleiding door den knoop van Tawara ontwikkelt, terwijl zich tegelijkertijd een verhoogde prikkelbaarheid in den verbindingsbundel doet gelden. Nadat deze eenmaal is op-

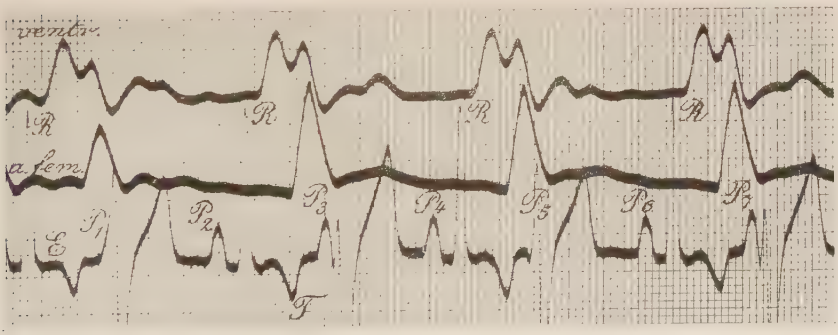


Fig. 6.

Hond No. 20; 0.2 mg aconitine. Hartbigeminie. De beteekenis der letters en de waarde der schaaldeelen is als die der vorige textfiguren.

gewekt, blijft zij voortduren en na P_{14}, P_{15} en P_{16} komt de autonome heterotope kamercontractie telkens vroeger

te voorschijn P_{16} valt reeds gedeeltelijk, P_{17} geheel met het kamer-E. G. samen

Bigeminieën zijn na de toediening van aconitine niet zeldzaam. Wij veroorlooven ons, in de vorenstaande figuur 6 van deze eigenaardige arhythmie een tweede voorbeeld te geven. Men ziet, hoe op ieder typisch E. K. G. een autonome heterotope kamercontractie volgt, welker oorsprong in den linker tak van den bundel is gelegen. De *R*-toppen der typische kamer-E.G. volgen met een constant interval op de voorafgaande *P*-toppen, terwijl daarentegen de atypische kamer-E.G. nu eens met de *P*-toppen samenvallen, dan weer zich ontwikkelen onmiddellijk nadat de *P*-top is geëindigd. De *P*- en *R*-toppen zijn met letters in de figuur aangegeven. In de kamerdrukkromme is een sterk geprononceerde alternatie bemerkbaar, terwijl de arterieele polsen volkomen zijn gehalveerd.

XII. Slotbeschouwingen.

Wij zullen in de slotbeschouwingen de door ons verkregen uitkomsten resumeeren en daarbij een poging doen, om de vergiftige werking van aconitine zoo al niet nader te verklaren, dan toch nader te localiseeren.

Men kan zich de vraag stellen, of aconitine op de weefsels van het hart zelf of wellicht op de extra cardiale zenuwen werkt. Wij weten bijv. dat morphine in staat is, zeer eigenaardige veranderingen in de hartswerking teweeg te brengen, en dat deze veroorzaakt worden door de prikkelende werking, die het vergift op het vaguscentrum uitoefent [1]). Zou aconitine wellicht ook het vaguscentrum prikkelen?

Het is zeer moeilijk, zoo niet onmogelijk deze vraag met zekerheid ontkennend te beantwoorden. Want indien wij geen vagus-werking van aconitine waarnemen, kan deze daarom toch wel aanwezig zijn, terwijl onze methode van onderzoek aan gevoeligheid te kort zou kunnen schieten. Evenwel zijn de andere vergiftigingsverschijnselen van aconitine zóó veel sterker, dat de werking op het vaguscentrum praktisch van geen beteekenis mag worden

---

[1]) W. Einthoven und J. H. Wieringa. Ungleichartige Vaguswirkungen auf das Herz, elektrokardiographisch untersucht. Pflüger's Arch. Bd 149, p. 48, 1913, en „Onderzoekingen Physiol. Laborat. Leiden" 2e Reeks IX.

genoemd. Het hart kan door betrekkelijk geringe doses aconitine tot sterven worden gebracht, zonder dat nog van een duidelijke prikkeling van het vaguscentrum behoeft te zijn gebleken.

De gronden, waarop bovenstaande gevolgtrekking berust, zijn uitvoerig in hoofdstuk V behandeld. Een der voornaamste gronden is wel deze, dat door toediening van aconitine de hartsfrequentie wordt vergroot.

Zou deze vermeerdering der frequentie wellicht aan een vermindering van den vagustonus of aan een prikkeling der extra-cardiale acceleratorische vezelen moeten worden toegeschreven?

Wij meenen dit te mogen betwijfelen. Alle verschijnselen, die wij hebben waargenomen, wijzen er op, dat de aconitine op de weefsels van het hart zelf werkt. Zoowel de spierwand van voorkamers en kamers als de nerveuse knoopen en de verbindingsvezelen worden geprikkeld. Autonome heterotope voorkamer- en kamercontracties komen herhaaldelijk voor, waarbij enorme frequenties worden bereikt.

Merkwaardig is, dat daarbij electrische prikkeling van de periphere stomp van een doorgesneden n. vagus nog in een zeer ver stadium van de vergiftiging een duidelijk remmende werking uitoefent. Eerst kort voor den dood van het proefdier heeft electrische vagusprikkeling geen effect meer.

De prikkelbaarheid wordt niet op alle plaatsen van de verbindingsvezelen van het hart gelijkelijk verhoogd. In den linker tak van den atrioventriculairen verbindingsbundel meer dan in den rechter, hetgeen uit den vorm der atypische E. K. G. kan worden afgeleid. En in beide takken van den bundel meer dan in den sinusknoop en het voorkamerweefsel. Dit laatste moet worden

besloten uit het verschijnsel, dat bij aconitine vergiftiging zeer dikwijls de frequentie der autonome kamercontracties grooter is dan de frequentie der voorkamers.

Het groote aantal autonome kamercontracties, die er in onze verzameling van krommen gevonden worden, heeft ons als van zelf tot de vraag gebracht, of er ook wel een geleiding van de kamers door den knoop van Aschoff—Tawara naar de voorkamers — dit is dus een geleiding in tegengestelde richting — plaats grijpt In hoofdstuk X is deze vraag uitvoerig behandeld. Uit den aard der zaak kan de „onmogelijkheid" van het verschijnsel niet worden bewezen, maar wij beantwoorden bovengestelde vraag toch in zoo verre beslist ontkennend, dat noch in onze krommen noch in de krommen van andere onderzoekers voldoende gegevens te vinden zijn, om aan te toonen, dat werkelijk een geleiding in tegengestelde richting door den atrio-ventriculairen verbindingsbundel heeft plaats gehad.

Dat ook de spiervezelen van het hart door aconitine worden getroffen, moeten wij besluiten uit de vermindering, die de kracht der hartscontractie ondergaat. Wij komen hier niet terug op de vraag naar de betrouwbaarheid van de door ons toegepaste methode om de kamerdrukschommelingen te registreeren. Daarover is reeds op verschillende plaatsen van het proefschrift gesproken, maar wij meenen, dat onze krommen toch met voldoende zekerheid kunnen aantoonen, dat — althans met betrekking tot den bloedsdruk — de kracht der kamercontractie door aconitine wordt verminderd.

Dit is van grooten invloed op het ontstaan van pulsus alternans, zooals in hoofdstuk XI nader is uiteengezet. De beteekenis van den bloedsdruk voor het tot stand komen van deze hoogst merkwaardige allorhythmie is,

naar het ons voorkomt, door vroegere schrijvers te zeer verwaarloosd.

In een ver gevorderd stadium der vergiftiging vertoont het hart een frequentie van 300 tot 400 slagen per minuut, waardoor het uitgeput wordt. Dit jagen van het hart doet het vermoeden ontstaan, dat de dood wellicht wordt veroorzaakt door het intreden van kamerfibrillatie, een verschijnsel, waarvan de mogelijkheid het eerst door Lewis is onder de oogen gezien.

Bij de Platen.

Algemeene opmerkingen.

In alle platen beteekent:

ventr. de kromme, die de drukking in den linker ventrikel aangeeft.

a. fem. de polskromme van de a. femoralis.

E het electrocardiogram bij afleiding III.

v. cav. de drukkromme van de v. cava.

s signaal.

In elk coördinatenstelsel heeft — met uitzondering van Pl. II fig. 4 — een schaaldeel der abscissen de waarde van 0.02 sec., terwijl een schaaldeel der ordinaten $= 10^{-4}$ Volt is.

Bijzonderheden.

Pl. I, fig. 1. Hond No. 9. Vóór de toediening van aconitine.

fig. 2. Hond No. 19. Na toediening van 0,3 mg aconitine. Tusschen e_1 en e_2 vagusprikkeling, waardoor autonome heterotope systole's van het linker kamertype worden te voorschijn geroepen.

fig. 3. Hond No. 13. Na toediening van 0,3 mg aconitine. Tusschen e_1 en e_2 vagusprikkeling. Bij P_4 en P_6 komen autonome heterotope voorkamercontracties te voorschijn; bij A_1, A_2 en A_3 atypische kamersystole's.

fig. 4. Hond No. 20. Na toediening van 0,2 mg aconitine en na doorsnijding van beide nn. vagi. Bij A_2 een autonome heterotope kamersystole, die *niet* met een verheffing der ventrikeldrukkromme gepaard gaat en geen arterieelen pols ten gevolge heeft.

fig. 5. Dezelfde hond als van de vorige figuur na toediening van nog 0,05 mg aconitine Een groot aantal autonome heterotope kamersystole's.

Pl. II, fig. 1. Hond No. 8. Na toediening van 0,35 mg aconitine. Een groot aantal atypische kamersystole's. Met vele daarvan correspondeeren verkleinde kamerdrukverheffingen, terwijl met enkele andere juist buitengewoon hooge mechanogrammen gepaard gaan, zie bijv. K_6 en K_{15}.

fig. 2. Hond No. 12. Na toediening van 0,3 mg aconitine. Dissociatie tusschen voorkamers en kamers Op elke drie voorkamercontracties komen vier kamersystole's. In een deel der figuur zijn de beginpunten van den vena-pols en de spitsen der P-toppen door verticale lijnen aangegeven.

fig. 3. Hond No. 8. Na toediening van 0,35 mg aconitine. Dissociatie tusschen kamers en voorkamers. De eerste kloppen ongeveer 5-maal tegen de laatste 4 maal. Pulsus alternans.

fig. 4. Hond No. 7. Na toediening van 0,55 mg aconitine. Pulsus alternans. Absc. 1 schaald. = 0.04 sec. Ordin. 1 schaald. = 10^{-4} Volt.

fig. 5. Hond No. 12. Na toediening van 0,4 mg aconitine. Pulsus pseudo-alternans.

STELLINGEN.

I.

De werking van aconitine op het hart berust voornamelijk op de verhooging der prikkelbaarheid.

II.

Hydrochloras aconitini Merck werkt niet prikkelend op den n. vagus.

III.

Het voorkomen van een prikkelingsgeleiding door den bundel van His van kamers naar voorkamers — dus tegengesteld aan de normale richting — is nog niet bewezen en in hooge mate onwaarschijnlijk.

IV.

Bij het tot stand komen van pulsus alternans spelen naast verminderde kracht van het hart kleine variaties in den bloedsdruk een groote rol.

V.

Het verdwijnen van den pulsus alternans na toediening van chinine en chloralhydraat in de proeven van Kahn en Starkenstein berust waarschijnlijk op bloedsdrukverlaging.

VI.

Bij post-diphtheritische hartzwakte geve men adrenaline in sterke verdunning per injectionem.

VII.

Bij tracheotomie verdient de dwarse huidsnede de voorkeur boven de overlangsche.

VIII.

Het praevesicaal inspuiten van zoutsolutie is niet aanbevelenswaardig.

IX.

Bij primaire weeënzwakte tengevolge van vroegtijdig breken der vliezen is een pituïtrine-inspuiting geïndiceerd.

X.

Therapeutische toepassing der psycho-analytische methode geschiede alleen daar, waar andere therapeutische methoden gefaald hebben.

XI.

Het ware wenschelijk, dat de geschiktheid tot den dienst voor het geneeskundig personeel van leger en vloot, voor zoover den visus betreft, werd beöordeeld naar den visus van het gecorrigeerde oog.

XII.

In het inwendige van het leverlapje der zoogdieren komt normaliter geen collageen of elastisch bindweefsel voor.

XIII.

Het voorkomen van kankers bestaande uit plaatepitheel en cylinderepitheel kan beter worden verklaard door de indirekte metaplasie van Schridde dan door het aannemen van een Cohnheimsche kiem.

XIV.

De reactie van Bruck is van weinig waarde voor de diagnose van syphilis

XV.

Het ware wenschelijk voor de promotie in de geneeskunde het verdedigen van stellingen niet verplichtend te maken.

XVI.

Het is zeer twijfelachtig, of de tonsillen bij de verzadiging der inademingslucht met waterdamp de gewichtige rol vervullen, die Dr. Mink haar toeschrijft.

XVII.

Met het oog op de reinheid der melk ware het zeer wenschelijk, dat de eigenaars van melkvee voor de uitoefening van hun bedrijf gebonden waren aan wettelijke voorschriften omtrent stalling en melkwinning.

PLAAT I.

Fig. 1.

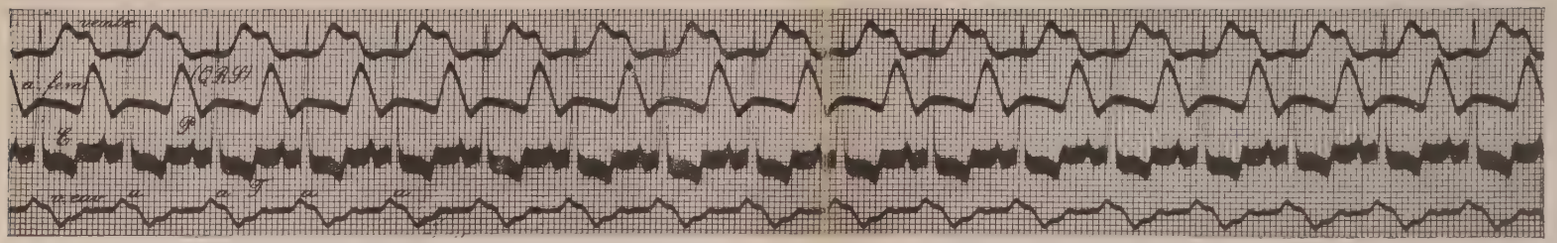


Fig. 2.

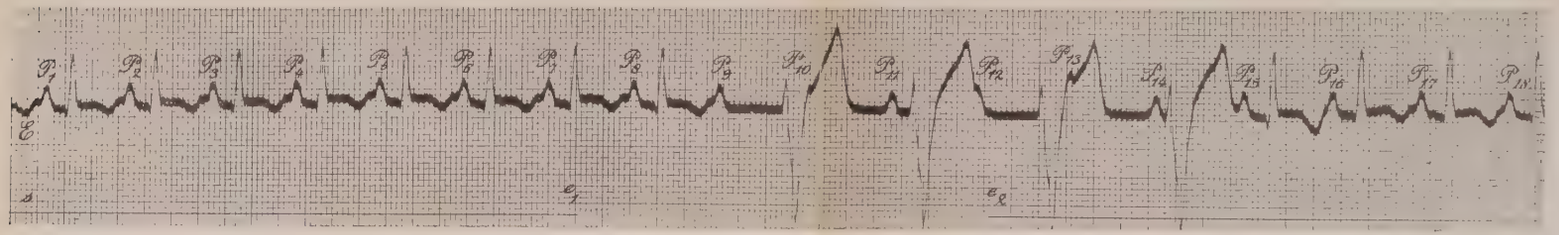


Fig. 3.

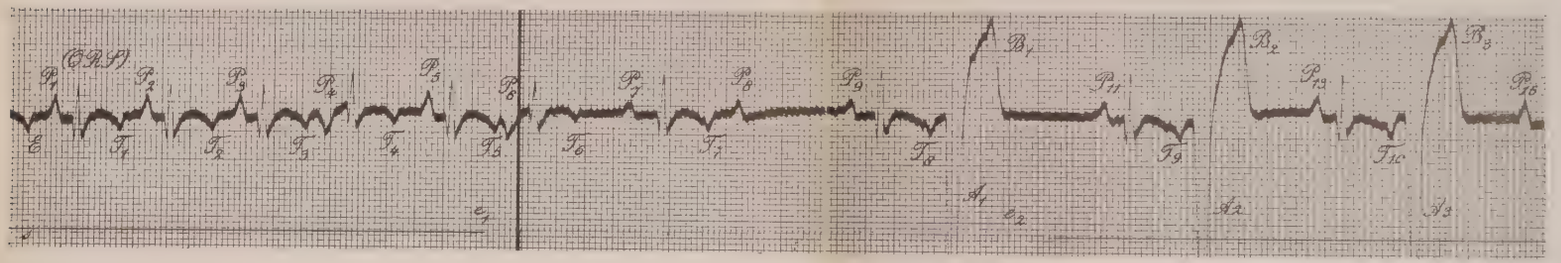


Fig. 4.

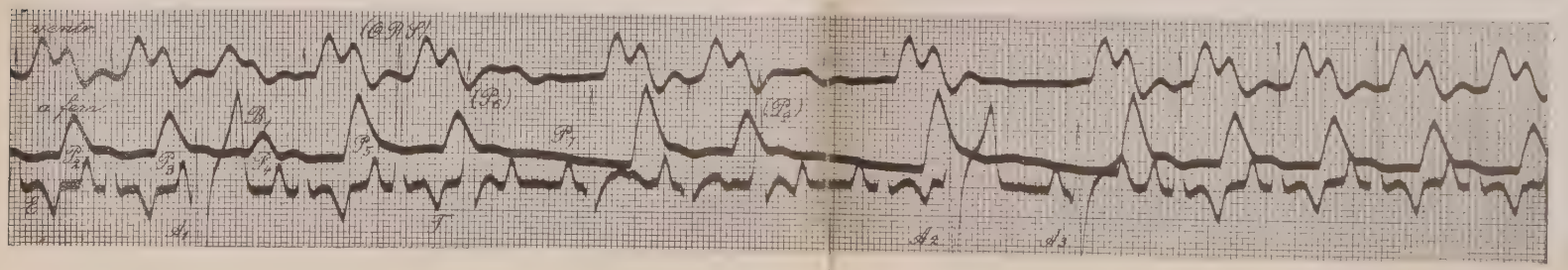
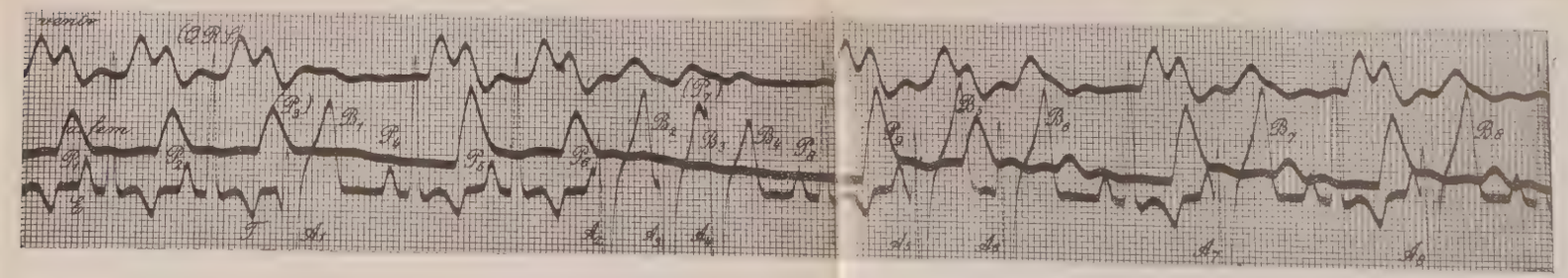


Fig. 5.



PLAAT II.

Fig. 1.

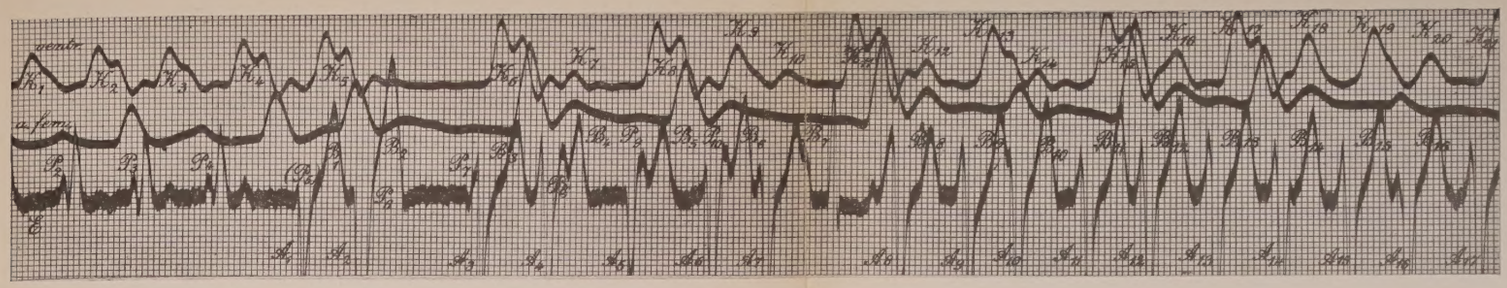


Fig. 2.

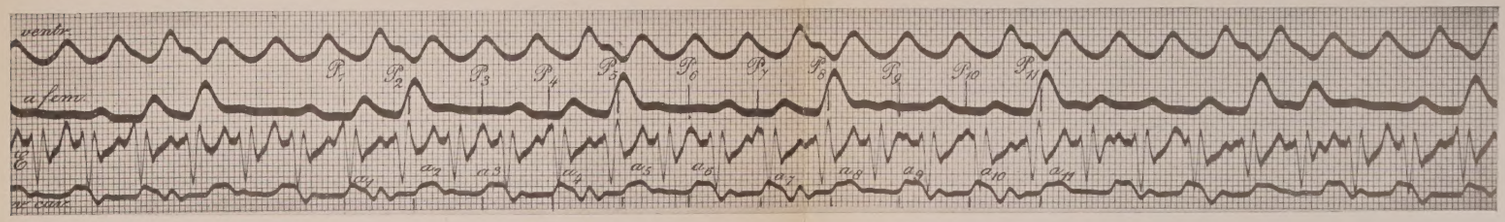


Fig. 3.

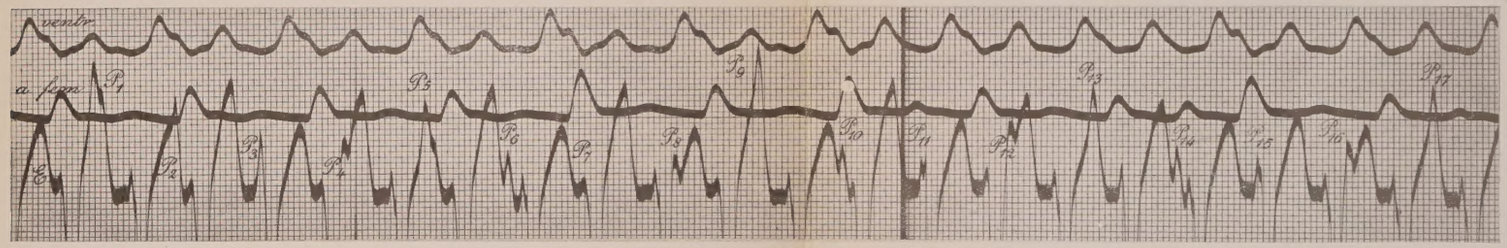


Fig. 4.

Fig. 5.